

BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 10 JUILLET 1935

PRÉSIDENT DE M. BRUMPT, PRÉSIDENT

Communications

Un procédé simple de biopsie cutanée chez les lépreux,

Par L. STEVENEL et P. BERNY.

Dans un pays à endémie lépreuse, le médecin, en présence de toute tache dyschromique de la peau, doit songer à la maladie de HANSEN et ne doit écarter définitivement ce diagnostic qu'après des examens cliniques, bactériologiques et histologiques répétés.

Au début de la maladie, l'examen clinique fournit peu de renseignements : les troubles de la sensibilité n'ont pas apparu au niveau de la tache suspecte, les nerfs périphériques sont encore intacts. L'examen bactériologique du mucus nasal et du suc ganglionnaire est, dans la majorité des cas, négatif.

Il est indispensable d'effectuer au niveau de la partie périphérique de la tache des biopsies répétées. Une partie du fragment

cutané ainsi prélevé sera écrasée à la surface de plusieurs lames de verre, l'autre portion déposée dans un liquide fixateur en vue d'un examen histologique ultérieur.

Les biopsies, surtout si elles sont multiples sont acceptées avec répugnance par les malades, les enfants, en particulier, effrayés à la vue du bistouri et de la pince. Il ne faut pas que la crainte de cette opération indispensable écarte certains suspects craintifs de nos centres spéciaux de prophylaxie de la lèpre ; de plus il est à souhaiter que la biopsie ne reste pas l'apanage des médecins spécialisés, mais qu'elle entre dans la pratique courante du médecin de brousse.

Il nous a paru nécessaire de la simplifier et de la rendre praticable, en tout lieu, sans la moindre instrumentation spéciale.

Dans ce but, l'un de nous (STEVENEL) a imaginé un procédé simple employé par lui avec succès depuis longtemps et surtout au cours de l'inspection des écoles de Cayenne, l'autre (BERNY) l'a adopté à l'Institut d'Hygiène et de Prophylaxie de la Guyane, où se font chaque jour un grand nombre de biopsies.

Le matériel nécessaire se compose d'une aiguille à coudre et d'une lame de rasoir mécanique préalablement stérilisées avec le plus grand soin.

Pour effectuer une biopsie, l'aiguille est introduite, parallèlement à la surface de la peau dans la portion superficielle de derme, jusqu'à ce que la pointe de l'instrument émerge, à 1 ou 2 mm. du point d'entrée. Une mince portion de peau est ainsi soulevée, on la tranche au moyen du rasoir en suivant la direction de l'aiguille et le plus près possible de celle-ci ; avec le fragment, resté fixé à la pointe de l'aiguille, on peut facilement obtenir plusieurs frottis et même faire ultérieurement un examen histologique. Ce fragment n'est pas souillé de sang, ce qui est un grand avantage pour les colorations ultérieures.

Ce procédé ne produit qu'une plaie insignifiante ; l'occlusion en est facile avec un tampon de ouate imbibée de collodion de plus il mettra la biopsie à la portée de tous les médecins et permettra d'établir un plus grand nombre de diagnostics précis dans les cas douteux.

*Institut d'Hygiène et de Prophylaxie
de la Guyane.*

Un enfant de 1 an, fils de lépreux,
porteur d'un nodule contenant des bacilles de HANSEN,

Par J. TISSEUIL et P. BERNY.

Pour protéger les enfants issus de parents lépreux, il nous paraît indispensable de les séparer de leurs ascendants, le jour même de la naissance. La plupart des échecs cités par les auteurs semblent avoir pour cause le retard apporté à cette séparation cruelle ; mais indispensable.

L'un de nous (TISSEUIL) dans une note précédente (1) admet que la durée d'incubation minima de la lèpre est de trois mois, car on n'a jamais pu constater avant cet âge des symptômes nets de lèpre et il présente l'observation d'un enfant de 9 mois porteur de taches caractéristiques. JEANSELME dans son traité de la Lèpre rapporte que RODRIGUEZ (2) à la léproserie de Culion a trouvé des taches hanséniques indiscutables chez des enfants âgés de 3 à 6 mois.

BABES et KALINDERO (3), chez un enfant de 6 mois trouvèrent des lèpromes très riches en bacilles acido-résistants.

La littérature médicale n'est pas très abondante à ce sujet, c'est pourquoi nous nous permettons de présenter l'observation succincte d'un enfant, âgé de 1 an à peine, né d'une mère lépreuse et déjà très infecté.

W... est une fillette âgée de 1 an, très chétive, elle est nourrie au sein par sa mère, lépreuse avancée : au faciès léonin et au mucus nasal, riche en bacilles lépreux.

Il y a deux mois, au dire de la mère, est apparu chez l'enfant à la face postérieure du mollet droit, à la limite du tiers supérieur et des deux tiers inférieur, une macule fauve, de la dimension d'une pièce de 50 centimes, qui peu à peu s'est transformée en un nodule semblable à un gros haricot.

Une biopsie de la tumeur, suivie d'un examen bactériologique du suc obtenu par écrasement du fragment tissulaire, révèle la présence de très nombreux bacilles de HANSEN.

Les nerfs périphériques sont intacts. Un frottis du mucus nasal ne contient pas de bacilles acido-résistants.

Le premier signe objectif de la maladie : une macule fauve est apparue alors que l'enfant avait 10 mois seulement. La contagion se fit donc dans les premiers mois de la vie de cet enfant.

(1) TISSEUIL. *Quelle est la durée minima d'incubation de la lèpre.*

(2) JEANSELME. *La lèpre*, p. 275.

(3) BABES et KALINDERO. *La lèpre*, p. 273.

D'après nous, cette observation présente quelque intérêt, car elle apporte un argument de plus en faveur de la séparation extrêmement précoce de l'enfant et de la mère lèpreuse.

Travail de l'Institut d'Hygiène de Cayenne.

A propos du traitement de la lèpre au bleu de méthylène,

Par A. DUBOIS.

M. le Professeur MARCHOUX au cours de la discussion d'un travail de Mme DELANOË (1) a déploré que les auteurs qui essayent le traitement de MONTEL fassent des séries trop courtes d'injections; selon MONTEL le traitement devrait durer plusieurs mois. Ayant appliqué le traitement de MONTEL et publié un travail sur ce sujet (2) je tiens à faire la remarque suivante : que MONTEL ait modifié sa méthode, soit — et l'observation de M. le Professeur MARCHOUX attirera utilement l'attention sur ce point — mais la communication première de MONTEL (3) fait état au contraire de la rapidité extraordinaire des résultats et au surplus les cas cités avaient reçu 5-9 et 11 injections. Selon l'auteur les modifications favorables sont appréciables quelques heures après la première injection, les poussées aiguës sont jugulées de même, les lépromes s'affaissent rapidement dans les cas évolutifs (*loc. cit, passim*). Ce sont là des faits d'observation et je ne vois donc pas pourquoi d'autres n'auraient pas recherché les mêmes résultats heureux dans les mêmes conditions de temps.

J'avais cependant décidé de persévérer davantage et cela avant même de disposer d'une seconde publication de MONTEL que je ne puis me procurer actuellement et dont je ne sais plus si elle conseille un traitement plus long (4). Aussi les sujets que nous avons traités ont-ils reçu en général une vingtaine de piqûres et parfois plus de 30, s'étendant sur plusieurs mois. Dans certains cas le dosage a été assez élevé : 4 g. 10 pour 46 kg. (n° 1); 3 g. 25 (n° 3, poids 29 kg.); 6 g. 26 (n° 4); 4 g. 90 (n° 11), etc.

Je ne crois donc pas que nos insuccès soient dus à une question de dose : nous aurions au moins vu des débuts d'amélioration. Par contre pour être tout à fait précis il faut rappeler que notre *modus faciendi* s'est écarté de celui de MONTEL. Celui-ci emploie une solution à 1 o/o, il semble avoir quelque peu diminué sa dose maxima fixée d'abord à 40 cm³. Nous avons utilisé au début uniquement la solution à 1 o/o qui du reste ne nous a pas donné les résultats rapides cités plus haut. Ultérieurement nous crûmes utile de faire

une solution à 4 o/o. Bien qu'il soit possible d'obtenir des solutions à ce titre elle nous a paru plus difficile à préparer et nous en sommes venus à un titre de 2 o/o, permettant l'usage de plus petites seringues que la solution de MONTEL. Si par hasard il faut trouver là l'explication du peu d'activité de notre thérapeutique c'est que le bleu de méthylène agit par des mécanismes non élucidés.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Bull. Soc. Path. Exotique*, Paris, 1935, n° 5.
2. *Ibidem*, Paris, 1935, n° 2.
3. *Ibidem*, Paris, 1934, n° 3.
4. *Revue Coloniale de Médecine et Chirurgie*, septembre 1934.

Spirochétose ictérigène au Tonkin,

Par G. HASLÉ, F. TOULLEC et M. VAUCEL.

I. — En janvier 1934, au cours de manipulations dont les résultats n'ont jamais été publiés, FARINAUD, à l'Institut Pasteur de Hanoï, a mis en évidence, chez les rats de la ville, la présence de *Leptospira ictero-hemorrhagiae*.

Le pourcentage des rats infectés avait paru, à cette époque, assez élevé.

L'un de nous a continué les recherches de FARINAUD. Sur un total de 142 rats, quatre fois seulement la maladie expérimentale du cobaye a pu être réalisée en 1934 (janvier, mars, juin, octobre), ce qui ramène le pourcentage de l'infection chez le rat à 2,7 o/o.

Par ensemencement de fragments d'organes de cobayes infectés, en milieu sérum de lapin — eau physiologique, une souche de *Leptospira ictero-hemorrhagiae* a été isolée et est entretenue au laboratoire.

Au départ, une inoculation intrapéritonéale de 0 cm³ 5 de culture déterminait chez le cobaye une spirochétose ictérigène typique.

II. — La spirochétose ictéro-hémorragique de l'homme, signalée pour la première fois en Indochine par LAVAU, FARINAUD et LIÉOU en 1931 à Saïgon, a été retrouvée en 1933 et 1934, toujours en Cochinchine, par RAGIOT et DELBOVE.

L'affection n'avait jamais été signalée au Tonkin.

Nous avons pu en observer, en 1934, 3 cas à l'hôpital Lanessan à Hapoï, concernant deux militaires européens et un tirailleur indigène. Nous relatons très brièvement les observations, d'ailleurs classiques, en ne faisant état, ici, que des symptômes principaux.

OBSERVATION I. — Le soldat Ba... du poste de Thai-Nguyễn, malade depuis le 2 septembre, est évacué le 8 septembre sur l'hôpital de Hanoï.

A l'entrée, ictère franc généralisé, avec état septicémique prononcé et fièvre élevée. Épistaxis depuis plusieurs heures.

Raideur de la nuque et léger KERNIG.

Présence au niveau des bras et des avant-bras d'une éruption de petites vésicules contenant une sérosité jaunâtre.

Le liquide céphalo-rachidien contient 4,8 lymphos au millimètre cube et 0 g. 30 albumine.

L'hémoculture et l'inoculation du sang au cobaye pratiqués à l'entrée resteront négatives.

Par contre, l'inoculation au cobaye du culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien détermine chez l'animal une spirochétose ictérogène classique, avec nombreux spirochètes INADA-Ito sur frottis d'organes.

Dans les jours suivants, l'urée sanguine qui avait atteint 3 g. 40 o/oo diminue progressivement jusqu'à 0 g. 44 le 17 septembre.

A cette date, reprise de la température qui avait également fléchi. L'hémoculture révèle la présence de colibacilles dans le sang. L'état général va aller, alors, en s'aggravant.

La recherche des spirochètes dans l'urine est négative à plusieurs reprises, et 6 cobayes inoculés les 10, 11 et 20 septembre avec les culots de centrifugation resteront indemnes.

Le malade meurt le 26 septembre.

OBSERVATION II. — Le soldat Be... provient du même poste et le début de sa maladie remonte également au 2 septembre. Les deux militaires affirment n'avoir pas pris de bains dans la rivière.

A l'entrée, Be... présente un subictère généralisé avec myalgies, asthénie et injection des conjonctives. Fièvre élevée qui cède après 48 heures.

Urée sanguine : 1 g. 0/oo.

Après 11 jours d'apyrexie, rechute le 21 septembre qui durera 8 jours.

L'inoculation du sang au cobaye, pratiquée à l'entrée, fut négative, mais le 20 septembre (18^e jour de la maladie) l'examen du culot de centrifugation des urines montre la présence de spirochètes assez nombreux du type INADA-Ito. L'inoculation de ce culot resta négative.

Enfin, la séro-agglutination de *Leptospira ictero-hemorrhagiæ* recherchée en décembre était positive au delà de 1/1.000^e.

L'épreuve des immunisines était également concluante :

2 cm³ de sérum de Be... protègent le cobaye contre l'inoculation de trois doses mortelles de *Leptospira* (culture). Les 2 cobayes témoins meurent du 5^e au 7^e jour avec les lésions classiques. Celui qui a reçu 1 cm³ de sérum seulement meurt le 11^e jour.

OBSERVATION III. — Le tirailleur NGUYỄN-B. C... entre le 26 septembre 1934 à l'hôpital. Il est évacué de Tong.

Début de la maladie il y a 48 heures : fièvre élevée ; céphalées et myalgies. Conjonctives très injectées.

Pas d'ictère.

L'urine sanguine ne dépasse pas 0,48 o/oo.

Amélioration progressive en quelques jours. Convalescence rapide. Pas de rechute.

L'hémoculture pratiquée à l'entrée restera négative, mais les cobayes

inoculés le 27 septembre 1934 présentèrent un ictère généralisé qui amena la mort le 7 octobre avec hémorragies de la musculature superficielle, suffusions sanguines au niveau des régions axillaires et inguinales et présence de spirochètes, type INADA-ITO, sur les frottis d'organes.

L'examen du culot de centrifugation d'urines, pratiqué systématiquement chaque jour, à partir du 10^e jour, montre, le 8 octobre, la présence de spirochètes morphologiquement semblables à *L. ictero-hemorragiae*. Les cobayes inoculés ne présentèrent rien.

Au début de janvier 1935, le sérum de Ng. B. C. agglutinait la souche de *L. ictero-hemorragiae* du laboratoire à plus de 1/2.000^e. L'épreuve des immunisines ne put être interprétée : les 2 cobayes témoins moururent le 23 janvier (4^e jour) avec des lésions classiques de spirochétose ictérigène. Le cobaye qui avait reçu 1 cm³ de Ng. B. C. mourut le 28 janvier (9^e jour) avec les mêmes symptômes, quant à celui qui avait reçu 2 cm³ de sérum, il était mort deux jours après sans lésions visibles.

En résumé, nous avons observé au cours du mois de septembre 1934 à Hanoï :

a) chez un militaire européen, une spirochétose ictérigène mortelle, avec symptômes méningés (inoculation du liquide céphalo-rachidien positive). Septicémie à colibacilles ;

b) chez un second militaire européen, une spirochétose ictérigène bénigne, contractée le même jour ;

c) chez un tirailleur indigène, une spirochétose anictérique (inoculation du sang positive).

La recherche du spirochète dans les urines, à partir du 10^e jour de la maladie, s'est montrée positive dans les trois cas (urines prélevées aseptiquement à la sonde, morphologie de *L. ictero-hemorragiae*). Cependant, l'inoculation du culot de centrifugation au cobaye a toujours été négative.

Chez les deux survivants, l'épreuve des immunisines a donné une seule fois un résultat positif, tandis que la séro-agglutination était fortement positive dans les deux cas.

Hôpital de Lanessan et Institut Pasteur d'Hanoï.

Indices de courbures de *Spirochæta marchouxi*,

Par G. DELAMARE et E. ACHITOUV.

Nous avons mesuré, suivant la technique antérieurement indiquée (1), les 179 spires de 36 *S. marchouxi* prélevés sur un agrandissement photographique ($\times 2$) de la figure 4 (planche XXIX) de l'Atlas de HOFFMANN.

(1) C. R. Soc. Biol., 5 déc. 1924, 17 janv. et 11 juil. 1925.

Spirochètes n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<i>Indices partiels</i> <i>Spires</i> <i>a</i> <i>b</i> <i>c</i> <i>d</i> <i>e</i> <i>f</i> <i>g</i> <i>h</i> <i>i</i>	0,61	1	0,71	0,75	0,80	0,91	0,67	0,69	0,62	0,99	0,50	0,80	0,78	0,35
	0,57	0,70	0,71	0,93	0,71	0,45	0,69	0,61	0,60	1,23	0,59	0,81	0,81	0,33
	0,83	0,89	0,85	0,57	0,80	0,67		0,85	0,79	1	0,43	1,07	1	
	0,67	0,89	0,73	0,93				0,67	1,07	1	0,81		0,93	
	1,1	1,29	0,79						0,81	0,69	0,68		0,71	
	0,56	1							0,79		0,71		0,68	
	0,71	1,29							0,71		0,55		0,69	
	0,67	1,13							0,75					
	1													
Total des indices partiels .	4,79	9,19	3,79	3,18	2,31	2,03	1,36	2,82	6,14	4,83	4,27	2,68	5,60	0,68
Nombre des Spi- res	8	9	5	4	3	3	2	4	8	5	7	3	7	2
Indices moyens .	0,60	1,02	0,76	0,80	0,77	0,68	0,68	0,71	0,77	0,97	0,61	0,89	0,80	0,34
Différence entre le Mx et le Mn des Indices partiels . . .	0,61	0,59	0,14	0,36	0,09	0,46	0,02	0,24	0,47	0,54	0,38	0,27	0,32	0,02
Coefficients d'ho- mogénéité . .	7,60	6,56	2,80	9	3	15,33	1	6	5,88	10,80	5,43	9	4,57	1

17 de ces spirochètes ont 2, 3 ou 4 spires, 19 en possèdent 5, 6, 7 et même 8 ou 9. Leurs courbes, dépourvues de boucles géantes, sont tantôt plus ou moins serrées, tantôt plus ou moins lâches.

Les résultats sont consignés dans le tableau annexé à la présente note.

A la lecture de ce tableau, on constate que les *indices partiels* varient de 0,30 à 1,29. Quelques-uns des spirochètes examinés présentent 2, voire 3 indices identiques, mais, chez la plupart d'entre eux, ces indices diffèrent les uns des autres. La différence entre leur maximum et leur minimum oscille entre 0,02 et 0,77. Sur le graphique des indices partiels, on décèle 3 clochers correspondant sans nul doute à 3 courbes de GAUSS. La première de ces courbes (spires plus ou moins lâches) débute à 0,30, atteint son sommet à 0,50 et se perd au delà de 0,65, là où commence la seconde. Celle-ci englobe le grand maximum de 0,71 pour se terminer après 0,89

19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
0,94 0,93 0,88 0,38	0,63 0,70 0,44 0,50	0,73 0,50 0,71	0,67 0,87 0,68 0,67	0,63 0,41 0,54 0,55	0,60 0,63 0,71 0,47	0,52 0,64 0,53 0,56	0,55 0,53 0,58 0,45 0,56	0,73 0,71 0,55 0,71	0,71 0,85 0,55 0,41 0,74 0,69 0,47 0,53	0,83 1 0,80 0,86 0,69 0,42	0,73 1 0,71	1 0,83 0,86 0,71	0,82 0,86 1,09	0,50 0,56 0,50 0,73	0,42 0,83 0,75 0,63 0,71	0,46 0,81 0,94 0,56 0,56 0,93 0,56 0,53 0,53	1,17 0,71 0,69 0,67 0,50 0,50 0,40 0,53 0,53
3,13	1,77	1,73	1,38	2,85	1,55	2,88	1,19	2,85	2,68	5,43	4,50	2,54	2,77	2,79	3,84	4,82	5,70
4	3	3	2	4	3	5	2	5	4	8	6	3	3	5	5	7	9
0,78	0,59	0,58	0,69	0,71	0,52	0,58	0,60	0,57	0,67	0,68	0,75	0,85	0,92	0,56	0,77	0,69	0,63
0,56	0,26	0,23	0,04	0,24	0,19	0,24	0,09	0,28	0,16	0,50	0,58	0,29	0,27	0,23	0,29	0,47	0,77
14	8,67	7,67	2	6	6,33	4,80	4,50	5,60	4	6,25	9,67	9,67	9	4,60	5,80	6,71	8,56

à l'apparition de la troisième courbe (spires plus ou moins serrées) dont le point culminant et la fin se trouvent l'un à 100, l'autre à 129. L'indice le plus fréquent (0,71) n'a été rencontré que 17 fois c'est-à-dire dans la proportion, assez faible, de 9 o/o.

Les *indices moyens* sont de 0,34 à 1,02. Leur graphique montre 3 sommets révélateurs de l'existence d'autant de courbes en cloche ayant leurs points culminants respectifs à 0,56, 0,68, 0,79.

Les *coefficients d'homogénéité* sont compris entre l'unité (homogénéité parfaite) et 15,33 (hétérogénéité maxima). Sur 36 individus, il n'en est que 2 présentant le coefficient d'homogénéité parfaite et, parmi les 34 autres, l'on n'en compte que 9 dont le coefficient soit inférieur à 5.

De l'ensemble de ces constatations, il résulte que l'on se trouve en présence d'une « foule » hétérogène d'individus de type lâche, intermédiaire ou serré, conclusion en parfait accord avec le polymorphisme connu de *S. marchouxi*.

S'il est à peine nécessaire d'insister sur les précisions susceptibles d'être apportées par l'investigation numérique à la définition d'un germe dont la description ne laisse point d'être malaisée, on ne saurait passer sous silence les facilités procurées à la détermination des types lâche, intermédiaire et serré par le recours aux indices moyens, ni perdre de vue la valeur que peut présenter la considération des indices partiels pour l'appréciation de l'amplitude et de la topographie du relâchement ou du resserrement des corps spirochéliens.

Les réactions de gélification du sérum sanguin au cours de l'amibiase,

Par G. FABIANI et R. DENDALE.

Les modifications humorales sont fréquentes au cours de nombreuses maladies chroniques.

Il nous a paru intéressant de rechercher s'il en existait au cours de l'amibiase et si elles présentaient alors quelques particularités qui pourraient leur conférer un caractère spécifique. Il serait utile en effet de posséder quelque réaction biologique commode permettant de déceler facilement l'amibiase, la recherche du parasite dans les selles étant souvent longue et parfois infructueuse en dehors des poussées dysentériques aiguës.

Tous les cas d'amibiase que nous avons étudiés étaient des cas authentiques : la preuve étant faite par la constatation de l'*Entamoeba dysenteriae* dans les déjections.

Pour rechercher les réactions de gélification du sérum sanguin, on a employé les techniques habituelles depuis les travaux de GATÉ et PAPACOSTA, FOX et MACKIE, KOPACZEWSKY, NATTAN-LARRIER et GRIMARD RICHARD : pour la formol-gélification, addition de 2 gouttes de formol à 40 o/o à 1 cm³ de sérum sanguin ; pour la lacto-gélification, addition de 0 cm³ 1 d'acide lactique à 1 cm³ de sérum. On estime que la gélification est obtenue quand le tube peut être renversé sans que le sérum coule. Il ne faut pas oublier que si un sérum normal ne se gélifie pas en présence de formol, la lacto-gélification est un phénomène constant et c'est la vitesse plus ou moins grande de la réaction qui présente un caractère pathologique, compte tenu de la température extérieure car lorsque cette température extérieure s'élève, la vitesse de gélification s'accélère.

Les résultats ont été concordants. Chez tous les malades atteints uniquement d'amibiase, les réactions de gélification ont été négati-

tives. Les premiers résultats obtenus dans ce sens ont été publiés par l'un de nous (1); tous ceux que nous avons observés depuis ont donné une réponse semblable, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes, de formes aiguës récentes ou chroniques à rechutes, de formes intestinales pures ou associées à des localisations hépatiques. Il serait fastidieux d'énumérer le détail d'observations toujours identiques et indiquant une formol-gélification négative et une lacto-gélification se produisant en un temps normal.

Dans 2 cas nous avons fait pratiquer en même temps le dosage des albumines sanguines et nous avons obtenu des chiffres sensiblement normaux :

Pour le 1 ^{er} malade :	albumines totales	88 g. 52
	sérine	48 g.
	globuline	40 g. 52
	S/G	1 g. 18
Pour le 2 ^e malade :	albumines totales	86 g. 8
	sérine	51 g. 3
	globuline	35 g. 5
	S/G	1 g. 44

Par contre dans les cas d'amibiase chez lesquels nous avons rencontré des réactions anormales, il y avait toujours en même temps une infection associée soit du paludisme soit de la syphilis.

Par conséquent, les réactions de gélification sérique n'ont aucune valeur pour le diagnostic de l'amibiase. Au contraire les modifications de ces réactions chez un amibien doivent inciter à rechercher une maladie associée telle que le paludisme ou la syphilis.

Au point de vue théorique, il est intéressant de rapprocher ces constatations qui montrent que l'infestation amibienne ne modifie guère l'équilibre humoral, du fait que l'amibe produit surtout une infection localisée sans infestation sanguine généralisée et du fait que l'amibiase ne donne guère d'immunité. Tout au plus un simple état d'immunité transitoire et partielle. Il n'y a d'ailleurs que peu d'anticorps produits et ceux que l'on peut déceler par la réaction du complément se montrent particulièrement éphémères.

On peut donc opposer les infections amibiennes aux autres affections à protozoaires (leishmanioses, paludisme, trypanosomioses) et aux grandes infections chroniques (tuberculose, syphilis, lèpre) dans lesquelles les modifications humorales sont si fréquentes et constituent un témoin fidèle de l'infection.

*Laboratoire de Microbiologie
de la Faculté de Médecine d'Alger.*

(1) R. DENDALE. L'amibiase infantile. Thèse Médecine, Alger, 1934.

Sur les propriétés antigènes de l'hémozoïne.

Par F. TRENSZ.

X. HENRY considère l'hémozoïne comme antigène : en s'accumulant dans les viscères de paludéens, l'hémozoïne donnerait naissance à des anticorps spéciaux; les « anti-endogènes » seraient décelables par la mélanine choroïdienne, qui fait flocculer le sérum des paludéens. Cette conception rapproche, par leurs fonctions antigéniques, deux pigments qui cependant sont bien différents d'origine et de nature. L'hémozoïne dérive de l'hémoglobine; elle contient un noyau pyrrolique, renferme du fer et présente le même spectre d'absorption que l'hématine dont elle est extrêmement voisine. Les mélanines, au contraire, se forment par fermentation à partir de composés phénoliques résultant de la dégradation de la matière protéique. Dans l'état actuel des connaissances, le fer et le noyau pyrrolique n'apparaissent pas comme des constituants fondamentaux des mélanines; elles ne donnent pas le spectre d'absorption de l'hématine. En raison de ces différences de nature, il nous a paru utile de rechercher comment l'hémozoïne provoque la floculation et si elle se comporte comme un antigène. De l'hémozoïne a été isolée du foie et de la rate de deux malades qui ont succombé, en été 1933, à un accès pernicieux à *Pl. praxor*. Le procédé d'extraction de WARASI nous a livré le pigment sous la forme d'une poudre brun foncé qui présente à l'analyse les propriétés de l'hémozoïne.

Floculation provoquée par l'hémozoïne. — Au cours d'une première série d'expériences, la mélanofloculation est recherchée, dans 27 sérums de paludéens et 8 sérums témoins, par l'ancienne technique de HENRY, en remplaçant, dans son réactif, les grains de mélanine par une suspension d'hémozoïne de même densité optique. Nous constatons que l'hémozoïne fait flocculer le sérum des paludéens. Les réactions obtenues sont cependant moins intenses et moins sensibles qu'avec la mélanine choroïdienne. Deux sérums donnant une réaction positive avec la mélanine ne présentent qu'une floculation douteuse avec l'hémozoïne; les autres sérums de paludéens, à réactions positives avec les deux pigments, ont en moyenne un indice photométrique moins élevé avec l'hémozoïne qu'avec la mélanine.

Dans une deuxième série d'expériences, la mélanofloculation a été recherchée au moyen des mêmes pigments, employés en solution dans l'eau distillée. L'hémozoïne a pu être solubilisée dans l'eau distillée, sans difficulté, par le procédé que nous avons décrit pour la solubilisation des mélanines. Les réactions ont été recherchées, dans

31 sérums de paludéens et 34 sérums témoins, suivant la technique au chlorure d'ammonium. A titre photométrique égal, la solution de mélanine se montre supérieure à l'hémozoïne. L'hémozoïne donne avec 3 sérums de paludéens des réactions négatives, alors que la mélanine donne avec les mêmes sérums 2 réactions positives et une douteuse (il s'agit de 2 infections à *Pl. praeox* et d'un paralytique général infecté de *Pl. vivax*). Avec les autres sérums de paludéens, les réactions sont positives avec les 2 pigments, mais d'intensité très inégale; l'hémozoïne détermine tantôt des floculations massives (6 sérums), tantôt des floculations atténuées et nettement moins intenses que celles que provoque la mélanine (22 sérums). Dans 34 sérums témoins nous notons, avec l'hémozoïne, 2 réactions douteuses et 1 positive. Dans ces témoins, non suspects de paludisme, 2 habitent une région non palustre de France. Le tableau ci-dessous donne les indices comparatifs chez ces 3 malades.

Diagnostic	Ancienne technique de Henry	Technique au NH_4Cl	
		mélanine	hemozoïne
Syphilis.	51	29	52
Syphilis:	59	34	32
Néphrite aigüe. . . .	39	14	105

Dans les conditions de nos expériences, la floculation que provoque l'hémozoïne n'est donc pas plus spécifique que celle que provoque la mélanine.

Propriétés antigéniques de l'hémozoïne. — Nous avons recherché les propriétés antigéniques de l'hémozoïne en recourant aux deux réactions qui, chez les paludéens, ont été attribuées à l'action de l'hémozoïne : l'intradermo-réaction et la sérofloculation. Un lot de 11 lapins reçoit les différents pigments, en injection intraveineuse, deux fois par semaine pendant 1 mois, à doses croissantes (1-4 cm^3). Trois lapins reçoivent une suspension d'hémozoïne (densité optique = 55), l'un d'eux meurt d'embolie; 2 autres lapins reçoivent l'hémozoïne en solution dans l'eau distillée (D. O. = 45); 3 lapins, de la mélanine choroidienne brute (D. O. = 55); 2 lapins de la mélanine en solution dans l'eau distillée (D. O. = 100); 1 lapin de l'albuminate de fer au 1/600. Une semaine après la dernière injection, les animaux sont soumis à la double épreuve de l'intradermo-réaction et de la sérofloculation. L'intradermo-réaction est recherchée sur la peau rasée du dos du lapin. Les pigments sont employés en solution dans l'eau salée à 9 o/oo, additionnée de CO_3Li^2 à 13 o/o, et phéniqué à 0,5 o/o; ils sont titrés de façon convenable pour la peau du lapin et injectés à raison de 0 cm^3 2.

L'intradermo-réaction croisée donne, chez les différents lapins et avec les différents pigments, des résultats positifs : les animaux réagissent, 12 heures après l'injection d'épreuve, comme les lapins neufs, par une rougeur légèrement œdémateuse de 1-3 cm² de diamètre. Chez tous les animaux les séroflocculations croisées sont franchement négatives.

En résumé, l'hémozoïne fait flocculer le sérum des paludéens ; son pouvoir flocculant se montre cependant inférieur à celui de la mélanine choroïdienne. Le sérum de lapins ayant reçu de l'hémozoïne ne floccule pas *in vitro* en présence d'hémozoïne ; l'injection intradermique d'hémozoïne à ces lapins provoque la même réaction que chez des lapins neufs. L'hémozoïne ne se comporte donc pas comme un antigène complet.

Institut Pasteur d'Algérie.

Valeur de la lacto-gélification du sérum sanguin comme test de guérison du kala-azar,

PAR G. FABIANI ET R. DENDALE.

Il est toujours difficile d'apprécier la guérison du kala-azar, car les signes cliniques ne régressent souvent qu'après la fin du traitement et leur disparition est toujours bien lente. Et cependant il ne faut pas risquer de laisser se produire une rechute qui est beaucoup plus difficile à juguler. On ne peut affirmer la guérison que par un ensemble d'éléments concordants et l'on doit sur ce point adopter l'opinion de d'ELSENITZ : « il semble que la guérison est établie quand les tests biologiques et les manifestations cliniques évoluent régulièrement et progressivement vers la normale, en l'absence de tout retour offensif » (1). On ne doit plus alors instituer de thérapeutique, il suffit de surveiller le malade jusqu'à disparition complète de tout signe pathologique. L'ordre dans lequel s'effectue ce retour à la normale est toujours le même : la fièvre cède très vite, puis le foie et la rate régressent et enfin les modifications hémato-logiques et les tests humoraux disparaissent, mais assez tard. Et comme l'a écrit BENJAMOU : « En l'absence de ponctions de rate répétées, le retour à la normale de l'équilibre humoral semble le meilleur test de guérison du kala-azar » (2).

A l'occasion d'un cas de kala-azar observé avec le médecin-commandant ATTANÉ, il nous a été impossible d'étudier la valeur des différents test proposés. Nous avons surtout étudié la lacto-gélifica-

tion, telle qu'elle a été décrite par KOPACZEWSKY (3), qui ajoute de l'acide lactique au sérum dans la proportion de 1 p. 10. Cette réaction a été appliquée aux leishmanioses par NATAN-LARRIER et GRIMARD RICHARD (4).

La lacto-gélification s'est toujours montrée la plus sensible. Quand, lors de la période d'état, avant toute thérapeutique, les perturbations humorales étaient au maximum, la formol-leucogel-réaction se produisait en 5 minutes, l'acido-gélification était instantanée. Le dosage des albumines sanguines donnait les chiffres suivants : albumines totales : 104 g. 75 ; sérine : 30 g. 10 ; globuline 74,65 ; $S/G = 0,40$.

On institue un traitement par des injections intraveineuses de néostibosane qui n'entraîne guère d'amélioration clinique. A la fin de cette cure, le taux des albumines sanguines n'a pas varié (chiffre total : 103,10 ; $S/G = 0,40$) et les réactions de gélification ont toutes deux conservé leur même valeur. Par contre, l'uréastibamine a eu une action très heureuse sur la marche de la maladie : à la fin de la série d'injections de ce médicament, la formol-gélification est un peu moins rapide (8 minutes) mais la lacto-gélification est toujours instantanée. Trois mois après la fin de ce traitement, il y a une très grande amélioration, la rate a nettement diminué de volume mais peut encore être palpée à l'inspiration : il n'y a plus de modifications hématologiques ; la formol-gélification, les tests à l'eau distillée et à l'uréastibamine sont négatifs ; seule la lacto-gélification est encore anormale puisqu'elle se produit en 40 minutes, alors que, dans ces conditions (température extérieure de 25°), un sérum normal ne se gélifie qu'en 85 minutes en moyenne. C'est donc là la seule anomalie humorale.

Et c'est 7 mois plus tard que l'on constate que toutes les manifestations cliniques et humorales ont disparu. La rate n'est plus palpable. La lacto-gélification se produit en un temps normal. Et le chiffre des protides sanguins est aussi normal : albumines totales : 83 g. 30 ; sérine : 49,10 ; globuline : 34,20 ; $S/G = 1,43$.

La gélification du sérum par l'acide lactique est donc un test humoral aussi fidèle que les autres et qui se modifie en même temps que les albumines sanguines. Cette réaction est proche de la formol-gélification, mais elle est plus sensible ; et si les courbes représentant l'intensité des deux réactions sont longtemps parallèles, la courbe du formol est plus brève et tombe plus vite, tandis que la courbe lactique est plus étalée.

Tant que la formol-leucogel-réaction est positive, il est évident, comme l'ont écrit NATAN-LARRIER et GRIMARD RICHARD, que cette réaction est aussi simple et aussi rapide que l'acido-gélification. Mais c'est à la période où, la rate étant encore palpable, la formol-

gélification ne donne plus de réponse, que l'acido-gélification prend toute sa valeur, constituant un test humoral facilement mesurable et que l'on peut suivre régulièrement jusqu'à sa disparition. Par conséquent, c'est la disparition du caractère pathologique de la lacto-gélification qui doit être le dernier test de guérison exigé.

Rappelons que cette lacto-gélification n'a pas plus de valeur spécifique que la réaction au formol, et qu'on peut les constater toutes les deux dans d'autres affections. Cependant, nous n'avons jamais rencontré, en dehors de la leishmaniose viscérale, une lacto-gélification aussi rapide. Et, à notre connaissance, il n'a pas été cité de cas analogues. Néanmoins, ces réactions de gélification, si elles présentent une réelle valeur pratique pour orienter un diagnostic, ne sauraient l'affirmer avec certitude. Mais elles constituent des tests humoraux précieux pour la conduite de la thérapeutique.

Laboratoire de Microbiologie de la Faculté de Médecine d'Alger.

BIBLIOGRAPHIE

1. D'ŒESNITZ. — *Presse Médicale*, 25 mai 1932, p. 833.
2. BENHAMOU, GILLE et NOUCHY. — *Société Médicale des Hôp. de Paris*, 15 mai 1931, p. 884.
3. KOPACZEWSKY. — *C. R. Ac. Sc.*, t. CXCVIII, 26 mars 1934, p. 1271.
4. NATTAN-LARRIER et GRIMARD RICHARD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVI, p. 920.

Remarques sur la communication de MM. GIRAUD et P. CIAUDO. « Sur la valeur de la réaction au Sulfarsénol pour le diagnostic de la leishmaniose interne ».

Par J. CAMINOPETROS

Dans leur communication, parue dans le n° 5 de ce même *Bulletin* (8 mai 1935) MM. GIRAUD et CIAUDO, qui ont cherché à vérifier la spécificité et la fidélité de la séro-floculation au sulfarsénol dans le kala-azar humain et canin arrivent à la conclusion suivante :

« La réaction a donc une certaine valeur spécifique puisque, jusqu'à présent nous ne l'avons jamais trouvée positive en dehors de la leishmaniose. Par contre, elle est très peu sensible, beaucoup moins que les autres réactions proposées jusqu'à ce jour ».

Cette conclusion est tirée des résultats obtenus en appliquant la séro-floculation au sulfarsénol, d'une part sur 100 sérums de sujets

atteints d'affections les plus diverses (certaines apyrétiques, d'autres en pleine évolution fébrile), d'autre part sur des porteurs de splénomégalies de nature variée et enfin sur 7 sérums de chiens et 4 sérums d'enfants atteints de kala-azar.

Or les auteurs ne paraissent pas avoir tenu compte du caractère principal de la réaction, c'est-à-dire de la formation du culot floconneux et de la clarification de la masse surnageante du liquide. Ce sont néanmoins ces caractères de la floculation qui permettent surtout l'évaluation de l'intensité et en somme de la spécificité et de la sensibilité de toute réaction de floculation. Cela ressort de la description des résultats obtenus par l'épreuve de la séro-floculation au sulfarsénol soit dans le cas de 100 sérums pathologiques provenant d'affections autres que le kala-azar, soit dans le cas de sérums prélevés sur les 7 chiens ou les 4 enfants atteints de kala-azar ainsi que de la description de leur technique de la réaction.

Sur ce dernier caractère nous avons assez insisté déjà dans la description cependant succincte dans notre première communication à la *Société de Biologie* (t. CXV, p. 910, 1934). Nous écrivions, en effet : « Si dans des volumes constants (2 cm³ de solution de sulfarsénol dans de l'eau distillée à des taux variant de 1 à 4 g. 0/0, on ajoute progressivement goutte à goutte du sérum, dilué ou non, de malades ou d'animaux atteints de leishmaniose, on constate l'apparition immédiatement après l'addition de la première goutte du sérum, d'un trouble lactescent du liquide suivi de la formation au bout de quelques minutes d'un culot floconneux. Ainsi la bande de la floculation du kala-azar s'oppose nettement par son étendue ainsi que par la formation du gros culot floconneux à la bande très limitée des sérums normaux ou pathologiques ».

Voici comment sont notés par MM. GIRAUD et GAUDO les résultats de l'épreuve de la réaction dans le premier cas (solution à 2 0/0 de sulfarsénol) :

12 fois absence totale de trouble, 84 fois un trouble très léger disparaissant à la 2^e ou 3^e goutte, 4 fois un trouble net disparaissant à la 4^e ou 5^e goutte, aucun sérum n'a donné de trouble persistant au delà de la 5^e goutte.

Les résultats obtenus avec les sérums canins sont décrits ainsi :

« Sept chiens atteints de leishmaniose naturelle ou expérimentale et dont le sérum donnait les réactions au formol et à l'uréastibamine, positives, ont donné, avec la réaction au sulfarsénol un trouble allant pour quatre d'entre eux de la 4^e à la 6^e goutte, pour deux jusqu'à la 7^e goutte, pour un seul jusqu'à la 10^e goutte, jamais au delà ».

Les résultats observés pour quatre sérums d'enfants atteints de kala-azar sont ainsi décrits :

« OBSERVATION I. — Cas récent. La réaction au sulfarsénol donnait un trouble pour les trois premières gouttes disparaissant à la 4^e réaction non spécifique.

OBSERVATION II. — Cas amélioré déjà par un premier traitement à l'uréastibamine. La réaction au sulfarsénol donnait un trouble pour les deux premières gouttes disparaissant à la 3^e goutte 1/2, réaction non spécifique.

OBSERVATION III. — Cas traité depuis 3 mois et pratiquement guéri. La réaction au sulfarsénol donnait un trouble pour les trois premières gouttes disparaissant à la 4^e goutte ; réaction non spécifique.

OBSERVATION IV. — Cas grave non traité, présence de leishmaniose en très grand nombre dans les frottis de moelle osseuse. Réaction au sulfarsénol négative ; trouble disparaissant à la 5^e goutte. ».

Dans l'épreuve de la réaction telle qu'elle est décrite par MM. GIRAUD et CLAUDE, il semble que ces auteurs n'ont pas pris en considération, son caractère fondamental, la formation du culot floconneux, indispensable dans l'évaluation des résultats de toute séro-floculation, mais seule la réversibilité de la séro-floculation au sulfarsénol, qui bien qu'elle soit un caractère particulier à celle-ci à l'encontre de la séro-floculation avec des composés organiques d'antimoine ne permet à elle seule d'évaluer l'intensité de la floculation. Ainsi dans le cas des sérums provenant des sujets atteints de kala-azar ni l'intensité du trouble produit au cours de l'addition du sérum ni le volume du flocculat ne furent notés. Dans le cas de sérums provenant des sujets atteints d'affections diverses dans 84 cas sur 100 le trouble observé est qualifié seulement de très léger et 4 fois de net. Nous pensons que la conclusion de MM. GIRAUD et CLAUDE concernant la faible sensibilité de la réaction n'est pas légitime.

Voici une description plus détaillée de la technique et des caractères de la séro-floculation au sulfarsénol, à laquelle, bien entendu, doit se conformer, pour nous, toute épreuve de la réaction. Nous l'empruntons à notre communication à la Société Médicale d'Athènes du 7 mars 1934.

« Si dans des quantités constantes (2 cm³) de solutions du sulfarsénol dans de l'eau distillée (ou mieux de l'eau bidistillée) à des taux variant de 1 à 4 g. o/o on ajoute progressivement goutte à goutte avec une pipette du sérum des malades ou d'animaux atteints de kala-azar, nous observons qu'après l'addition de la première goutte de sérum la solution de couleur jaune devient d'abord trouble

et lactescente (*trouble opaque*) et que plus tard des flocons blanchâtres tombent au fond du tube tandis que la masse surnageante du liquide perd sa couleur jaune et se clarifie entièrement. Cette floculation va en augmentant jusqu'à la 5^e-20^e goutte du sérum. Elle devient totale dans ces limites. Par la suite le flocculat se dissout peu à peu pour disparaître totalement si bien que la masse du liquide s'éclaircit et reprend la couleur jaune caractéristique de la solution de sulfarsénol (*Inversion de la floculation*). Il faut noter que les solutions de sulfarsénol peuvent être conservées pendant 24 heures et qu'avec ces solutions, si vieilles, les résultats de la réaction sont plus nets. L'étendue de la floculation et son intensité sont plus évidentes si on fait la réaction dans une série des tubes dont tous contiennent la même quantité de solution de sulfarsénol et dans lesquels le nombre des gouttes du sérum va en croissant du premier au dernier. Il est évident que l'état colloïdal de la solution de sulfarsénol, imparfait au début, se renforce et se stabilise après un certain temps. Pour cette raison il est nécessaire d'employer à côté de la solution à 2 0/0 d'autres solutions d'un titre plus élevé jusqu'à 4 0/0; celles-ci permettront d'évaluer plus facilement l'intensité de la formation du culot floconneux (c'est-à-dire le degré de la floculation) et de juger en même temps de la sensibilité de la réaction.

Si la réaction est exécutée dans les mêmes conditions mais avec des sérums de sujets sains ou atteints d'affections fébriles accompagnées ou non d'hépatosplénomégalie (paludisme, anémie infantile pseudo-leucémique, fièvre de Malte, tuberculose, fièvre typhoïde, trois éventualités seront à noter : 1^o l'addition du sérum ne produira aucun trouble de la solution ; 2^o avec les premières gouttes apparaîtra un *trouble translucide* qui ne persiste pas après la 3^e ou 5^e goutte ; 3^o la floculation sera complète ; *trouble opaque* avec gros culot floconneux, mais persistante encore après un nombre très élevé des gouttes (*Floculation irréversible*). La séro-floculation au sulfarsénol appliquée suivant cette technique pour le diagnostic de la leishmaniose interne devrait donner des résultats tout à fait comparables à ceux obtenus par nous-mêmes sur un nombre de cas de kala-azar humains dépassant actuellement la centaine. Il faut donc considérer comme réaction spécifique du kala-azar au sulfarsénol une séro-floculation vraie et non pas un simple trouble translucide, séro-floculation qui doit être réversible.

Elle nous a permis ainsi que nous l'avons déjà noté (*Bull. de Path. Exotique*, t. XXVII, p. 443, mai 1934) de mettre en évidence le kala azar canin même dans des cas où l'examen direct des frottis des viscères fut négatif et où l'inoculation au spermo-

phile a confirmé ultérieurement la présence des parasites dans le foie et la rate. Ce qui montre suffisamment la sensibilité de cette réaction qui est actuellement d'un usage courant en Grèce.

Institut Pasteur d'Athènes.

**Essai, chez la sarigue Philander,
de transplantation de filaire
dans la cavité péritonéale de sarigue non parasitée,**

Par J. TISSEUIL.

Dans nos expériences antérieures (1), nous avons essayé de voir quelle pouvait être la durée de la vie des microfilaires, par inoculation de sang riche en parasites prélevé par ponction cardiaque puis injecté dans le péritoine d'un animal jeune et indemne.

Nous avons constaté que les microfilaires n'apparaissent que six à onze jours après dans le sang périphérique du nouvel hôte et en très petite quantité, pour disparaître ensuite complètement de tout l'organisme. Nous en avons conclu que les microfilaires ne devaient avoir qu'une courte existence de quinze jours environ.

La sarigue Philander est un animal qui se prête bien à toutes ces expériences, car sur 11 animaux adultes que nous avons autopsiés, 7 portaient des filaires, soit 64 o/o, sans prédominance pour un sexe. Les petits que nous avons examinés, alors qu'ils étaient portés par leur mère, étaient tous indemnes.

Ces filaires sont libres dans la cavité péritonéale et le suc péritonéal est très riche en microfilaires; les intestins sont courts et de gros diamètre.

Ces conditions nous ont permis de vérifier directement la longévité des microfilaires que nous avons estimés dans les expériences ci-dessus mentionnées. L'inoculation de sang parasité dans la cavité péritonéale pouvait-elle amener les microfilaires à se comporter de façon différente de celles qui suivent une évolution normale; celles-ci avaient-elles subi une mue préparatoire pour traverser l'épiploon, le péritoine ou l'action du milieu sanguin de l'hôte parasité les avaient-elles modifiées au point de les rendre moins aptes à franchir à nouveau la barrière péritonéale? Pour respecter le cours de l'évolution normale, avons-nous essayé d'inoculer une filaire femelle dans la cavité péritonéale d'un hôte neuf. Nous

(1) V. Bull. Soc. Path. Exot., n° 3, p. 193, 1935.

avons pensé qu'en outre, par cette expérience, il serait possible de nous rendre compte de l'aptitude à un transfert d'un hôte à l'autre de la filaire adulte, et de voir si le passage par l'insecte intermédiaire était obligatoire.

Cette expérience nous a permis de vérifier que les microfilaires passaient le neuvième jour dans le sang périphérique où elles étaient retrouvées de moins en moins nombreuses pendant huit jours. La filaire avait dû mourir rapidement après l'inoculation puisqu'il était difficile de la reconnaître dans le kyste de l'épiploon où elle était contenue.

Nous donnons ci-dessous le relevé de cette expérience :

3 avril 1935. — Depuis un mois et demi vivent au laboratoire une sarigue femelle et son petit, un jeune mâle de trois mois environ.

A leur capture, et aujourd'hui encore, le sang de la mère contient de rares microfilaires et celui du petit n'en contient pas.

La mère est sacrifiée. Dans la cavité péritonéale sont trouvées trois filaires femelles; l'épiploon est recroquevillé, formé de granulations jaunâtres très fines et d'une demi-douzaine de granulations riziformes qui sont des kystes filariens.

Deux filaires, un mâle et une femelle, sont prélevées et passées sans traumatisme, par une petite boutonnière, dans la cavité péritonéale de la jeune sarigue mâle. Pendant les cinq premiers jours, celle-ci paraît fatiguée; mieux ensuite, amaigrie le 11, le 12 elle était bien; et les microfilaires sont trouvées ce jour dans le sang périphérique rares, bien que dans quelques champs il y en ait jusqu'à 5. Elles sont retrouvées de plus en plus difficilement jusqu'au 18.

21 avril 1935. — Cette sarigue en bon état est sacrifiée, pour savoir si la filaire femelle est improductive ou morte. Nous ne pouvons la trouver dans la cavité péritonéale; un frottis de suc péritonéal ne contient aucune microfilarie; mais un nodule grisâtre est appendu à l'extrémité de l'épiploon. La dissection de ce nodule met en évidence un lambeau de filaire qui ne révèle au microscope que la cuticule bien conservée avec ses triles et quelques grosses cellules granuleuses. Dans le frottis de ce nodule écrasé en totalité n'existe aucune microfilarie vivante, mais après coloration au GIEMSA on en découvre de nombreuses, fragmentées, dont les noyaux seuls sont bien colorés, sans cuticule visible; en outre les cellules de l'épiploon sont surcolorées: les noyaux sont épaissis, le protoplasma en boule; rares sont les cellules normales.

Dans le frottis d'un fragment d'épiploon voisin, il n'y a pas de microfilarie et toutes les cellules sont normales, même après coloration.

CONCLUSIONS

Dans cette expérience, une filaire adulte insérée dans le péritoine d'un autre hôte est morte rapidement tant elle était modifiée dans le kyste de l'épiploon dix-huit jours après; mais cette seule expérience ne peut permettre de conclure que le passage par l'insecte est obligatoire.

Les microfilaires nées dans le milieu qui leur est habituel, la cavité péritonéale, passent difficilement dans la circulation sanguine où elles ne sont retrouvées neuf jours après qu'assez rares pour disparaître complètement après dix-huit jours de tout l'organisme, ainsi que le montre l'autopsie.

Après leur naissance, ces microfilaires n'ont donc pas survécu plus de quinze jours et n'ont été présentes dans la circulation que huit jours.

Travail de l'Institut d'Hygiène de Cayenne.

Influence de la concentration en sel marin

sur le développement larvaire d'*Anopheles maculipennis*,
(var. *atroparvus*, *fallax* et *labranchiæ*),

Par E. ROUBAUD, J. COLAS-BELCOUR et M. TRFILLARD.

Le fait qu'*Anopheles maculipennis* se rencontre souvent dans les régions marécageuses côtières à eau plus ou moins saumâtre, a conduit à se poser, depuis longtemps, un certain nombre de questions relatives à l'influence de la concentration en sel marin sur la biologie de ce moustique et d'assez nombreux travaux ont déjà été effectués dans ce sens. Nous ne ferons pas ici l'histoire de ce problème. Toutefois, nous ne pouvons passer sous silence une des premières études méthodiques poursuivies sur cette question par GRASSI qui démontra une influence indéniable de la salinité sur le développement larvaire (1). Nous dirons également que s'il apparaît bien, dès maintenant, que certaines des races plus ou moins récemment distinguées dans l'espèce *maculipennis* sont plus étroitement attachées que d'autres aux gîtes d'eau salée, il ne semble pas, toutefois, qu'il y ait adaptation exclusive, de certaines de ces races, à l'eau saumâtre et qu'un certain éclectisme à ce point de vue soit plutôt à noter. Nous pouvons aussi ajouter brièvement qu'en ce qui concerne les espèces tropicales et orientales, cet éclectisme semble encore plus marqué, en ce sens que des espèces d'eau douce sont capables, de se développer dans l'eau de mer fortement concentrée (2); il est vrai que, comme pour le *maculipennis*, certaines variétés ne semblent se rencontrer que dans les milieux saumâtres.

Quoi qu'il en soit, nous avons voulu nous rendre compte si, dans les conditions évidemment artificielles du laboratoire, un certain nombre des races actuellement décrites de l'*A. maculipennis*, et

que nous possédions en élevage, trouvaient ou non leur avantage à être élevées en eau de mer diluée à des taux variés.

Nous avons expérimenté sur les trois races suivantes, présentant des différences assez nettes au point de vue de leur comportement biologique dans la nature comme au laboratoire : var. *atroparvus* de Vendée (d'eau saumâtre, sténogame, hétérodynamie), *fallax* de Normandie (d'eau douce, sténogame, homodynamie) et *labbranchia* d'Italie (d'eau plus ou moins saumâtre, eurygame, homodynamie).

Il ne faut pas oublier qu'en dehors des conditions de salure de l'eau, le manque de lumière, en hiver, peut occasionner un ralentissement dans le développement des algues et par suite une diminution de l'aération des espaces forcément confinés où nous opérons; ce facteur nous a donné, parmi nos expériences, des résultats qui n'ont pu être retenus : une certaine mortalité prématurée, en effet, a été due non à la concentration saline elle-même, mais au développement bactérien ou saproléguien (opalescence, voile et même envahissement mycélien des larves).

Notons encore qu'afin de faire ressortir les seuils sensibles de la concentration, nous avons tout d'abord expérimenté toute la gamme des dilutions progressives, tandis que dans une expérience ultérieure (que nous considérons comme plus intéressante), afin de prévenir les effets de l'encombrement signalés par ROUBAUD et TOUMANOFF (3) nous avons opéré dans de larges cristallisoirs.

Voici donc trois expériences caractéristiques de ces deux modalités.

1. Nous avons disposé 18 tubes Borrel contenant chacun 40 cm³ d'une dilution d'eau de mer de salinité décroissante, allant de 36 cm³ d'eau de mer pour 4 cm³ d'eau distillée (l'eau de mer titrait 34 gr. 51 par litre de chlorure, évalué en NaCl) jusqu'à 2 cm³ d'eau de mer pour 38 cm³ d'eau distillée (en passant par 32 cm³ e. m. + 8 cm³ e. d.; 28 cm³ e. m. + 12 cm³ e. d., etc.), un témoin étant constitué par un tube d'eau distillée pure. Chaque tube reçut 3 larves d'*A. maculipennis* var. *fallax*, âgées de 2 jours et nous notâmes, chaque jour, le développement ou la mortalité, le tube où se noterait la première apparition de nymphes devait indiquer la dilution considérée comme optima. Nous nourrissions nos larves en répandant, chaque jour, à la surface du liquide, un peu de poudre de protozoaires; les dilutions étaient renouvelées chaque semaine, afin de prévenir un trop grand développement bactérien.

Nos résultats permettent de distinguer trois groupes de dilutions d'eau de mer :

1° un premier groupe allant de la dilution : 36 cm³ d'eau de mer + 4 cm³ d'eau distillée, à la dilution : 10 cm³ d'eau de mer + 30 cm³ d'eau distillée, inclus, où la mortalité s'avéra extrêmement rapide : 3 jours;

2° un second groupe allant de la dilution : 9 cm³ d'eau de mer + 31 cm³ d'eau distillée jusqu'à la dilution : 5 cm³ d'eau de mer + 35 cm³ d'eau distillée, inclus, où la survie des larves augmenta progressivement jusqu'au tube contenant la dilution : 5 cm³ + 35 cm³, qui s'est révélée comme la salure optima (4 gr. 31 de chlorures par litre, en NaCl), c'est-à-dire celle où se montrait la mortalité la plus faible et l'apparition la plus précoce des nymphes (34^e jour);

3° un troisième groupe, allant de la dilution : 4 cm³ d'eau de mer + 36 cm³ d'eau distillée, jusqu'à la dilution : 2 cm³ d'eau de mer + 38 cm³ d'eau distillée et le témoin ne contenant que de l'eau distillée, où la survie des larves s'accompagna d'une mortalité plus élevée et d'un retard manifeste dans l'apparition de la nymphose.

II. Cette série d'expériences fut faite également en tube Borrel, contenant 40 cm³ de dilutions d'eau de mer analogues à celles de la série I, mais en utilisant la var. *atroparvus*, originaire de Vendée, dont 4 larves âgées de 2 jours étaient disposées dans chaque tube. Là encore nous eûmes :

1° un premier groupe de dilutions, allant de 36 cm³ d'eau de mer (l'eau de mer titrait 37 gr. 42 par litre de chlorure évaluée en NaCl) + 4 cm³ d'eau pure jusqu'à 12 cm³ d'eau de mer + 28 cm³ d'eau pure, dans lesquelles, la mortalité s'affirma dès le premier jour;

2° un second groupe allant de la dilution : 11 cm³ d'eau de mer + 29 cm³ d'eau pure jusqu'à la dilution optima 7 cm³ e. m. + 33 cm³ e. p. (6 gr. 54 de chlorures, en NaCl, par litre) offre une mortalité presque nulle et une apparition de nymphes du 24^e au 34^e jour;

3° le troisième groupe n'est pas apparent et aux dilutions, où dans la série I la mortalité augmentait, nous eûmes, ici, persistance de vie et même nymphose.

III. Cette série fut faite en cristalliseur de 1 litre pour les raisons avancées plus haut. Nous n'avons expérimenté que sur les cinq dilutions suivantes ;

200 cm³ d'eau de mer (l'eau de mer comme dans l'expérience I, titrait 34 g. 51 par litre de chlorure évaluée en NaCl) + 800 cm³ d'eau pure; 100 cm³ + 900 cm³; 50 cm³ + 950 cm³; 25 cm³ + 975 cm³ et un témoin d'eau pure. Dans chaque cristalliseur, nous avons disposé 36 jeunes larves de la variété *labranchiæ*.

Nous pouvons encore ici distinguer deux groupes de résultats :

1° dans la première dilution : 200 cm³ d'eau de mer + 800 cm³ d'eau pure (soit au 1/5^e) il ne resta plus, le 15^e jour, que 8 larves vivantes et l'on n'obtint une nymphe unique qu'après plus d'un mois :

2° dans les dilutions 2, 3 et 4, soit respectivement 100 cm³ d'eau de mer + 900 cm³ d'eau pure, 50 cm³ e. m. + 950 cm³ e. p. et 25 cm³ e. m. + 975 cm³ e. p. (correspondant à des salures variant de 3 gr. 45 à 0 gr. 86 par litre en NaCl, au 15^e jour, il resta encore respectivement 20, 24 et 19 larves vivantes et la nymphose apparut les 16^e, 17^e et 18^e jours.

Dans l'eau pure, par contre où il ne restait, au 15^e jour, que 12 larves vivantes, la nymphose ne commença que plus d'un mois après, comme dans notre premier groupe (eau de mer peu diluée).

Ces trois séries d'expériences montrent des résultats comparables que l'on peut faire ressortir ainsi :

Si une concentration élevée d'eau de mer (du 1/3 au 1/5^e) est plutôt nocive pour le développement des larves des trois variétés d'*A. maculipennis* sur lesquelles nous avons expérimenté, une concentration d'eau de mer allant du 1/5^e au 1/20^e est plus favorable au développement de ces larves que l'eau pure.

Rappelons encore que les trois variétés sur lesquelles nous avons expérimenté semblent avoir dans la nature des exigences différentes vis-à-vis de la concentration saline, ce qui expliquerait les différences du taux optimum de chacune de ces variétés qui, néanmoins bénéficient nettement d'une certaine teneur en sel marin.

Sans vouloir, ici, passer en revue toutes les hypothèses que l'on peut avancer pour expliquer le mécanisme de l'action favorisante constatée dans les trois séries d'expériences que nous avons retenues, on peut cependant envisager l'action de deux facteurs ou groupes de facteurs, agissant séparément ou de concert :

1° le développement plus ou moins grand d'une microflore particulièrement favorable avec, au contraire, modération de la croissance bactérienne nocive ;

2° l'existence d'un état physico-chimique de l'eau favorable à la biologie des larves (déplacement, respiration) par suite de modifications avantageuses de la tension superficielle et de la pression osmotique.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRASSI et SELLA. — Seconda Relazione della lotta antimalarica a Fiumicino (Roma), 1920, p. 161 (Voir également les excellents travaux de SWELLENGREBEL et ses collaborateurs sur les races hollandaises.
2. C'est le cas de *Pm. ludlowi* var. *sundaica* par exemple.
3. ROUBAUD et TOUMANOFF. *Bull. Path. Exot.*, t. XXIII, 1930, p. 1025.

Anopheles (Myzomyia) funestus var. *imerinensis*

var. n. de Madagascar,

Par H. MONIER et M. TREILLARD.

W. (T.O.)

L'un de nous a capturé à Tananarive et ses environs et en nombre assez considérable (1.309) un anophèle que nous avons reconnu appartenir à l'espèce : *Anopheles (Myzomyia) funestus*, mais dont la description n'est entièrement superposable ni à celle de l'*A. funestus* type, ni à celle des variétés qui ont été jusqu'ici publiées. Les différences que nous avons observées, bien que minimes, nous paraissent assez intéressantes et caractéristiques pour que nous proposons de voir là une variété nouvelle que nous invitons à dénommer : var. *imerinensis*, en considération de sa localisation géographique. Nous répugnons à la pulvérisation des espèces telle qu'elle a été pratiquée justement dans ce groupe si important, par son importance numérique et pathogène, qu'est le groupe *funestus-marshalli-minimus-acontus*, dont la révision s'imposera lorsque l'on aura réussi à en faire l'élevage, mais nous avons pensé, néanmoins, qu'il y avait intérêt tout au moins provisoirement, à grouper à part, sous une dénomination propre, un ensemble de formes se manifestant dans une aire géographique distincte où l'espèce n'avait pas encore été signalée (si l'on demeure convaincu toutefois de l'existence véritable de l'espèce *marshalli*).

On sait que ce qui définit l'espèce *A. funestus*, c'est, en premier lieu, de présenter les caractéristiques du groupe *Myzomyia* s. s. D'après EDWARDS et CHRISTOPHERS ces caractéristiques sont les suivantes : armature bucco-pharyngienne présentant une double rangée de dents sans racines profondes, pas d'écailles aux lobes pronotaux ; palpes ♀ jamais très touffus, pas de taches blanches sur fémurs et tibias ; tarses postérieurs habituellement entièrement noirs ou segments tarsiens avec anneaux pâles étroits ; tarses antérieurs non galonnés largement de blanc ; ailes présentant dans l'ensemble plus de noir que de blanc et, notamment, V6 ne présentant pas sa portion noire sous forme de trois taches.

Il est donc impossible de confondre *A. funestus* avec *A. (Pseudomyzomyia) gambiæ* comme on l'a fait quelquefois ; il diffère par tous ces caractères, appartenant à un autre groupe.

Dans le groupe *Myzomyia* s. s. quels sont les caractères qui différencient *funestus* de ses congénères parfois très proches ?

C'est en premier lieu les dimensions et dispositions relatives des bandes blanches des palpes ♀.

En effet, on distingue pour le groupe *funestus* une large bande

et deux étroites, tandis que pour le groupe *marshalli* et *minus-aconitus* on a deux larges bandes et une étroite. N'oublions pas d'ajouter que l'on rencontre des formes aberrantes et intermédiaires.

Ensuite, dans l'aile, V3 a plus de noir que de blanc à l'inverse de ce qui se passe chez *marshalli*.

Ajoutons encore l'existence chez *funestus* de soies dorées sur le mésonotum, absentes chez *marshalli*.

Impossible, d'autre part, de confondre *funestus* avec d'autres espèces très voisines, comme *longipalpis*, *transvalensis*, *lesteri*, soit à cause des bandes blanches des palpes ♀ et surtout de la bande noire post-apicale, soit à cause des dimensions des ailes ou des soies du mésonotum.

Voyons maintenant ce qui différencie notre variété nouvelle : *imerinensis*.

C'est :

1° L'étroitesse de la bande noire post-apicale des palpes ♀ : cette bande, en effet, est *nettement plus petite* que la bande blanche apicale (celle-ci est 1,7 fois plus grande) ;

2° V6 est entièrement noir ;

V3 n'est ni entièrement noire (var. *bisignata*), ni entièrement blanche (var. *arabica*) ;

3° Les pattes postérieures, au lieu d'être noires, sont d'un brun fauve, avec articulations plus pâles assez nettes ;

4° Les taches de la frange sont très peu visibles ;

5° L'avant-dernière tache noire de la costa contient trois fois et plus les taches blanches qui l'entourent (et non deux fois ou deux fois et demi).

Notre variété, que nous décrirons prochainement avec plus de détails et avec des figures, est donc aussi caractérisée que les variétés actuellement connues de l'A. *funestus* (*arabicus*, *bisignatus* et *fuscivenosus*).

Sur la nutrition bactérienne expérimentale

de *Myzomyia minima*,

Par M. TRELLARD.

Parmi les éléments constitutifs de la nutrition des Culicinés, il semble bien que les bactéries, qui se développent dans l'eau de leur gîte, dans la nature, comme au laboratoire, doivent avoir une place

importante; quelques rares travaux à ce sujet ont déjà apporté des résultats, suggestifs et il nous a semblé intéressant de rapporter ici une brève expérience que nous avons effectuée, il y a déjà quelques temps, mais que nous n'avons pas vu renouveler d'autre part. Nous avons voulu nous rendre compte de la possibilité d'élever au laboratoire une espèce tropicale *M. minima* qui se développe naturellement dans des gîtes d'eau relativement pure et courante, en la nourrissant exclusivement de bactéries vivantes.

Nous avons, à cet effet, isolé d'une eau d'un gîte naturel de cette espèce, une bactérie (sarcine indéterminée) dont nous avons fait des cultures sur gélose. Ces cultures ont été émulsionnées à raison d'une culture de 48 heures en tube de 16 pour 20 cm³ d'eau de robinet. De cette suspension nous avons pris pris les dilutions suivantes :

1 goutte	par cm ³ d'eau
2 gouttes	—
4 —	—
8 —	—

Nous avons disposé des larves de *M. minima* (écloses d'œufs pondus au laboratoire), à raison d'une larve par petit tube contenant 1 cm³ des suspensions bactériennes ci-dessus. Pour chaque taux de dilution nous avons mis en expérience 6 larves: le milieu était entièrement renouvelé deux fois par jour.

Voici quels ont été les résultats de cette expérience :

Dans la première série (1 goutte de suspension bactérienne par cm³ d'eau) dès le 3^e jour la moitié des larves sont mortes et le 6^e jour il n'en reste qu'une qui, continua à se développer.

Dans la seconde série (2 gouttes de suspension bactérienne par cm³ d'eau) la mortalité est légèrement moindre puisque le 6^e jour il reste encore 2 larves dont une seule parvient à se développer.

Dans la 3^e série (4 gouttes de suspension bactérienne par cm³ d'eau) il ne meurt que 2 larves, le 4^e jour et 1 le 5^e; il reste donc, à partir du 6^e jour, 2 larves qui continuèrent à se développer.

Dans la 4^e série enfin (8 gouttes de suspension bactérienne par cm³ d'eau), il y a persistance des larves à peu près équivalente à celle de la série 3, mais mort brusque des 2 larves restantes le 7^e jour.

On peut donc conclure de cette brève expérience.

1^o que les larves de *M. minima* peuvent se nourrir de bactéries;

2^o que jusqu'à un certain taux, une certaine abondance de bactéries est plutôt favorable à leur croissance et à leur développement;

3^o qu'après un certain taux, le développement bactérien devient nocif;

4^o que les 5 ou 6 premiers jours constituent la période critique après laquelle la mortalité semble beaucoup moindre.

Utilisation des « Poissons Millions » pour la lutte biologique contre les larves d'Anophèles à Dakar,

Par G. RIMBAUT et MAURICE MATHIS.

x 17

L'un de nous ayant réalisé à l'Institut Pasteur de Paris un élevage important de *Lebistes reticulatus* (1), encore appelé *Girardinus guppyi*, ou plus communément « Poisson Million » à cause de son étonnante fécondité, en confia trois couples au Directeur de l'Institut Pasteur de Dakar qui les emporta en A. O. F. en novembre 1933.

Ces petits Poissons de la famille des Pécilidés ont retenu notre attention par l'ensemble de leurs caractéristiques biologiques : petite taille (les plus grosses femelles ne dépassant pas 5 cm. 1 ; reproduction par viviparité (30 à 60 petits par ponte tous les 25 à 28 jours) ; voracité remarquable favorisant une croissance rapide et la maturité sexuelle des femelles dès le deuxième mois. Les conditions climatiques de Dakar se rapprochant de celles de leur pays d'origine (Régions Nord de l'Amérique du Sud, petites Antilles) nous permirent de compter sur une acclimatation parfaite, espérance pleinement confirmée par l'expérience.

Nous avons effectué un essai préliminaire dans un puits maraîcher des environs de Dakar, à Médina, préservé du pétrolage hebdomadaire par un signal. Nos recherches se sont limitées à un seul puits pour en suivre avec plus de précision les moindres variations au point de vue du nombre des larves d'Anophèles et de celui des jeunes Poissons.

Destinés à l'arrosage des jardins, ces trous d'eau plutôt que puits présentent tous les mêmes particularités :

1° Creusés dans le sable (Toute la région horticole est sablonneuse).

2° Assez vastes (Manque de boisage pour prévenir les éboulements).

3° Peu profonds. Ils ne dépassent pas 2 m. 50 au-dessous du niveau du sol.

4° La couche phréatique est légèrement saumâtre.

S'ils constituent pour les jardiniers indigènes une grande commodité, ces puits présentent un grave danger en tant que gîtes à larves d'Anophèles. Au nombre de 1.500 environ sur une distance de 5 km. (de la baie de Fann à l'Ouest, à la baie de Hann au Nord-Est), ils forment une véritable ceinture palustre pour l'agglomération.

(1) Cette souche entretenue depuis une dizaine d'années à Paris par E. ROUBAUD a été également acclimatée d'emblée par C. TOUMANOFF au Tonkin.

mération dakaroise. Le danger de cette multitude de gîtes est encore augmenté par la présence des vents dominants qui balayent la presqu'île dans le sens longitudinal, créant pour la zone de Bel-Air de véritables invasions de Moustiques.

Le puits dont nous nous sommes occupés (puits Demba Say) est situé dans un jardin maraîcher. Il présente les caractéristiques suivantes que l'on retrouve d'ailleurs à peu près dans tous les autres : de forme ovale (grand axe 3 m. 60, petit axe 2 m. 60), sa surface aquatique se trouve 0 m. 70 au-dessous de la surface du sol ; la profondeur moyenne de l'eau est de 0 m. 30.

Le 30 avril, jour de l'empoissonnement (10 Guppyi : 8 femelles et 2 mâles, le nombre des larves d'Anophèles est incomptable, plus de 1.500 larves en 10 coups de filets. A partir de cette date et quotidiennement, 10 coups de filets ont été effectués dans les mêmes conditions, en vue de la détermination du nombre des larves. Les résultats de cette expérience qui a duré plus de 50 jours sont résumés dans le tableau annexé à cette note qui mentionne, à titre d'indication, la température moyenne de l'eau.

Il résulte de l'ensemble de nos observations actuelles les faits ci-contre :

— Le Poisson Million est capable de s'acclimater d'emblée aux conditions biologiques réalisées par l'eau des puits maraîchers des environs de Dakar.

— Sa reproduction se poursuit sans arrêt pendant toute l'année : nous possédons actuellement plusieurs milliers de descendants issus des trois premiers couples apportés en France.

— Ce Poisson amène rapidement, par sa pullulation, une diminution notable et finalement une disparition totale des larves d'Anophèles à tous les stades.

Nous envisageons la possibilité d'empoissonner tous les puits maraîchers, à raison d'une dizaine d'individus de tous les âges par mètre carré de surface. Ce nombre plus considérable que celui envisagé dans notre essai préliminaire amènera rapidement la disparition totale des larves.

Ce procédé biologique de lutte antilarvaire nous semble convenir parfaitement aux puits maraîchers de Dakar. Il est toléré par les Indigènes qui le préfèrent aux périodiques séances de pétrolage. Utilisé progressivement sur la totalité des puits, il permettra une appréciable économie de pétrole, de matériel et de personnel, l'empoissonnement se faisant à partir des premiers puits. Dans les jardins de l'Institut Pasteur et à la Station de Hann, des bassins d'élevage en plein air constituent d'importantes réserves constamment utilisables.

TABLEAU

Date	Nombre de jours	Température de l'eau	Nombre de larves par 10 coups de filets	Apparition et nombre des jeunes poissons
30-4-35	0		plus de 1.500	8 ♀ et 2 ♂
1-5-35	1	26°	» 1.000	
2-5-35	2	26°5	» 937	
3-5-35	3	29°	» 604	
4-5-35	4			
5-5-35	5			
6-5-35	6	30°	» 218	Apparition de jeunes Guppyi gros comme des larves du 4 ^e âge.
7-5-35	7	30°	» 212	
8-5-35	8	30°	» 217	
9-5-35	9	28°5	» 283	
10-5-35	10	26°	» 245	
11-5-35	11	25°5	» 869	
12-5-35	12			Autre génération de Guppyi.
13-5-35	13	27°	» 414	
14-5-35	14			
15-5-35	15	26°	» 205	
16-5-35	16	30°	» 222	
17-5-35	17	28°5	» 210	Autre génération. A partir de cette date, il est impossible de discriminer les nouveaux petits Guppyi. La quantité en est telle qu'on en capture plusieurs dans chaque coup de filets destiné au contrôle des larves.
18-5-35	18			
19-5-35	19	28°	» 145	
20-5-35	20	30°	» 154	
21-5-35	21			
22-5-35	22	30°	» 104	
23-5-35	23	28°	» 103	
24-5-35	24	30°5	» 53	
25-5-35	25			
26-5-35	26			
27-5-35	27	28°	» 16	
28-5-35	28	28°	» 12	
29-5-35	29	27°	» 0	
30-5-35	30	28°	» 0	
4-6-35	35	31°	» 0	
9-6-35	40	30°	» 0	
16-5-35	47	31°	» 0	Nombre impossible à vérifier. Plus de 600.

Institut Pasteur et Service d'Hygiène de Dakar.

Biologie de *Culex fatigans*, de Dakar.

élevé en série au laboratoire,

Par MAURICE MATHIS.

Au cours de ces dernières années, il est apparu que la simple étude morphologique se montrait insuffisante pour différencier dans une même espèce, des races qui, biologiquement, se révèlent distinctes.

Aussi beaucoup d'auteurs et notamment E. ROUBAUD (1) ont-ils insisté sur la nécessité de faire des élevages en série.

C'est dans ce but que nous nous sommes proposé de pratiquer l'élevage du *Culex* le plus commun de Dakar et de ses environs *Culex fatigans* (Wiedemann, 1928) (2-3).

Nos recherches ont porté sur deux souches dont le comportement s'est montré identique. La première : souche Médina, avec laquelle nous avons constitué deux lignées B et R qui nous ont donné chacune du 30 mars au 30 juin 1935, quatre générations. La seconde : souche Bel air a été arrêtée volontairement.

L'élevage de *Culex fatigans* étant facilement réalisable, nous ne donnerons pas les détails de la technique que nous avons adoptée. Nous nous contenterons d'indiquer les phénomènes biologiques que nous avons observés sur plus de 40 élevages.

Accouplement. — L'accouplement de ce moustique se réalise dans des espaces restreints. Une cage grillagée de 0 m. 20 $\times$ 0 m. 20 $\times$ 0 m. 35 peut parfaitement convenir. La fécondation des femelles s'effectue dans les heures qui suivent la métamorphose. Les femelles isolées après le premier repas de sang pondent toujours des œufs fécondés.

Activité nocturne. — Ce culex reste immobile tout le jour, caché dans les coins les plus obscurs de la cage. Les femelles ne cherchent pas à piquer pendant toute la journée à moins d'avoir été mises dans des conditions particulières de jeûne prolongé.

Ornithophilie. — Dans tous nos élevages d'adultes, nous n'avons jamais obtenu le moindre repas de sang sur d'autres vertébrés que les Oiseaux ; les femelles meurent de faim, mais ne piquent jamais l'Homme. Cette ornithophilie absolue permettrait d'expliquer, dans une certaine mesure, la rareté de la Filaire de Bancroft à Dakar ; l'hôte intermédiaire présentant des habitudes raciales particulières.

Ponte. — La ponte s'effectue environ 48 heures à 72 heures après le premier repas de sang ; elle a lieu généralement la nuit, jamais au delà de 8 heures du matin. Les œufs sont agglomérés en nacelle ; de blanc au moment de la ponte, ils deviennent d'un beau noir brillant dans les heures qui suivent. Afin de déterminer exactement le nombre d'œufs par nacelle, nous avons isolé dix pontes

(1) Nous remercions M. le professeur E. ROUBAUD qui a bien voulu examiner ce *Culex* et nous dire qu'il s'agissait bien de *Culex fatigans*.

Nos remerciements vont également à nos amis et collaborateurs MM. Gæz et RIMBAUR, affectés au Service d'hygiène de Dakar, qui nous adressent les larves de moustiques qu'ils récoltent au cours de leurs inspections dans la Ville et dans la banlieue.

individuellement dans de petits tubes à hémolyse ; dès l'éclosion des larves, nous les fixions à l'alcool et procédions à la numération. Ce procédé nous a permis de constater la fécondation constante des femelles ; une à deux pontes sont demeurées stériles sur un examen de plusieurs centaines de nacelles. Voici le nombre de larves écloses de dix nacelles isolées :

TABLEAU I

Ponte a. — 173 larves	Ponte f. — 126 larves
» b. — 152 »	» g. — 128 »
» c. — 192 »	» h. — 179 »
» d. — 128 »	» i. — 205 »
» e. — 73 »	» j. — 172 »

Le nombre de larves par nacelle oscille donc aux environs de 140 ; la plus petite ponte comportant 73 larves, la plus importante 205. En utilisant le nombre de pontes relatées dans le tableau I, nous pouvons conclure qu'une femelle de *Culex fatigans* donne naissance à environ 600 à 700 larves au cours de sa vie ; il est probable qu'avec une technique plus perfectionnée ce chiffre serait susceptible d'un accroissement notable. La fécondité de *Culex fatigans* au laboratoire est inférieure à celle de *Aedes aegypti* qui peut pondre 1.350 œufs (4).

Milieux de culture. — Nous avons résumé dans le tableau II, l'étude comparée de trois milieux de culture différents :

TABLEAU II

Date	Nombre de jours	Lot A. Eau chargée d'algues + Euglènes	Lot B. Eau + grains de mil écrasés	Lot C. Eau + morceau de pain sec
13-4-35	0	Eclosion à 8 heures	Eclosion à 11 h. 30	Eclosion à 8 heures
14-4-35	1	2 ^e âge		Quelques larves emprisonnées par un mycélium.
15-4-35	2		2 ^e âge	2 ^e âge
16-4-35	3	3 ^e âge	3 ^e âge	3 ^e âge
17-4-35	4	4 ^e âge	Egalité de taille	Egalité de taille
18-4-35	5			
19-4-35	6			
20-4-35	7	Stabilité de la taille des larves, manque de nourriture		
21-4-35	8	+ poudre de poisson		
22-4-35	9	+ euglènes	2 pupes très petites	Toutes les larves mortes
23-4-35	10	3 pupes	—	Putréfaction du milieu.
24-4-35	11	Nombreuses pupes		
25-4-35	12	Très nombreuses pupes	1 ♂ très petit	
26-4-35	13			

Il résulte d'un grand nombre d'expériences que le milieu de culture optimum pour le développement larvaire de *Culex fatigans* est composé de la façon suivante : eau chargée d'algues unicellulaires, enrichie par adjonction de plusieurs tubes de cultures pures d'*Euglena viridis* en bouillon peptoné (5) ; au quatrième âge des larves, on ajoutera de la poudre de poisson séché. La vitesse du développement larvaire est en rapport étroit avec la quantité de nourriture et la capacité du récipient ; il faut utiliser un cristalliseur de 30 cm. de diamètre avec une hauteur d'eau de 10 cm., pour une nacelle de 200 larves. Les larves doivent se développer d'une façon régulière, les tailles demeurant identiques entre elles ; les pupes de mâles apparaissent toujours les premières et précèdent de 24 à 48 heures celles des femelles.

Autogenèse. — Jusqu'à ce jour, nous n'avons pu obtenir le phénomène biologique particulier découvert par E. ROUBAUD chez le *Culex pipiens* de France, et désigné par lui sous le nom « d'autogenèse » (Ponte des femelles sans aucune alimentation à l'état d'imago). Dans l'expérience 18 D, des larves abondamment nourries se métamorphosent en 8 jours dans une petite cage grillagée et sont maintenues sans aucune alimentation. Tous les insectes meurent au 4^e jour, les femelles n'ayant pas déposé la plus petite nacelle. Nous devons ajouter que, malgré ce jeûne prolongé, elles ont refusé de piquer l'Homme.

CONCLUSIONS

Nous avons pu obtenir, en série, (4 générations) l'élevage du *Culex* le plus commun de Dakar et de ses environs, *Culex fatigans*. Les caractéristiques biologiques de ce Moustique dans les conditions expérimentales du laboratoire sont les suivantes :

— développement larvaire en 10 à 12 jours, à une température de 24° à 28° C. ;

— durée de la nymphose 48 heures ;

— le premier repas de sang est effectué dans les 48 à 72 heures qui suivent la métamorphose ; ce repas de sang est pris uniquement sur Oiseaux (Coq, Poule, Pigeon) ;

— la première nacelle est déposée dans les 72 heures qui suivent le repas de sang ;

— l'accouplement des adultes peut se réaliser dans des cages de dimensions très réduites (0 m. 20 $\times$ 0 m. 20 $\times$ 0 m. 35) ;

— le nombre des œufs par nacelle oscille aux environs de 150. La fécondité d'une femelle au cours de sa vie s'élève à la ponte de 4 nacelles, soit de 600 à 700 larves ;

— la durée maxima de vie des adultes au laboratoire est de 30 jours ;

— l'autogenèse n'a pas été observée.

Institut Pasteur de Dakar.

BIBLIOGRAPHIE

1. E. ROUBAUD. — Essai synthétique sur la vie du Moustique commun. *Ann. Sc. natur. Zoologie*, juillet 1933, t. X, série XVI, fasc. I.
2. E. SEGUY. — Les Moustiques de l'Afrique mineure, de l'Égypte et de la Syrie. 1924, édit. PAUL LECHEVALLIER, Paris.
3. F. E. EDWARDS. — *Genera insectorum. Diptera*, Fam. *Culicidæ*, fascicule 194, Bruxelles.
4. MAURICE MATHIS. — Sur la nutrition sanguine et la fécondité du *Stegomyia* : *Aedes ægypti*. *Bull. Soc. path. exot.*, 1935, t. XXVIII, pp. 231-234.
5. H. DUSI. — Recherches sur la nutrition de quelques Euglènes. *Ann. Inst. Pasteur*, avril-juin 1933, t. L, pp. 550 et 840.

Phlebotomys perniciosus en France,

Par G. SÉNEVET.

M. P. Rossi, dans une intéressante note sur la présence du *P. perniciosus* à Mâcon (1), indique les points du territoire français où cette présence a déjà été signalée.

Je puis ajouter à cette liste deux captures inédites, identifiées par l'armure génitale du mâle :

Luzech (Lot), août 1927.

Cubjac (Dordogne), août 1932.

Les départements français où la présence du *P. perniciosus* est connue sont donc, avec cette addition :

Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhône, Calvados, Charente-Inférieure, Côte-d'Or, Dordogne, Haute-Marne, Lot, Maine-et-Loire, Mayenne, Oise, Pyrénées-Orientales, Puy-de-Dôme, Rhône, Seine, Var.

La thèse de P. Rossi se trouve renforcée par ces deux constatations nouvelles.

*Institut Pasteur d'Algérie et Faculté
de Médecine d'Alger.*

(1) Ce *Bulletin*, 1935, XXVIII, p. 282.

Sur les Phlébotomes d'Indochine.

VIII. *Phlebotomus hibernus* n. sp.,

Par J. RAYNAL et H. GASCHEN.

Nous avons capturé à la frontière de l'Annam et du Tonkin, pendant les mois les plus froids de l'année, 8 phlébotomes (4 ♀♀ et 4 ♂♂) qui nous paraissent légitimer la création d'une espèce nouvelle, *Phlebotomus hibernus*.

Aspect général extérieur de « *Phlebotomus hibernus* ».

Espèce de taille moyenne : 2 mm. 2 à 2 mm. 8 pour la ♀, 2 mm. 3 à 2 mm. 6 pour le ♂, de coloration générale grisâtre avec une tache plus sombre sur la partie dorsale du thorax.

Poils hérissés sur l'occiput, les ailes, la région dorsale du thorax et les segments génitaux; poils couchés sur les tergites des segments abdominaux II à VI; chez les femelles ces tergites portent en outre quelques rares poils dressés.

Les pattes et les antennes sont assez longues; les palpes sont longs; ces appendices sont comparativement plus longs chez les mâles.

DESCRIPTION DE *Phlebotomus hibernus* ♀.

Dimensions générales (exemplaires traités par la potasse) :

Tête et clypéus.	300 à 366 μ
Thorax	530 à 768 μ
Abdomen (y compris les segments génitaux).	1.647 à 2.040 μ
Longueur totale	2.480 à 3.174 μ

Antennes :

Longueur de l'antenne = 1 mm. 66 à 1 mm. 80

= longueur de l'aile $\times$ 0,86 à 0,91

= longueur A III $\times$ 6,40 à 6,70

= longueur XII-XVI $\times$ 4,26 à 4,53

III > IV + V

III < IV + V + VI IV < V < VI

III < XII-XVI XII-XVI = III $\times$ 1,40 à 1,54

IV + V < XII-XVI IV + V + VI = XII-XVI $\times$ 0,87 à 0,96

IV + V + VI < XII-XVI

La formule antennaire est $\frac{2}{III-XV}$. Les épines géniculées, plutôt grêles, sont de longueur moyenne ($\frac{1}{3}$ du segment environ sur IV, V et VI).

Palpes :

La longueur des palpes varie de 700 à 880 μ .

La *formule palpale* est : 1, 2, 3, 4, 5. Les longueurs des différents articles rapportées à celle de l'article 4 sont entre elles comme : 2,61 — 5,53 — 8,51 — 10 — 22.

$$II < III.$$

$$V > II + III.$$

$$V > III + IV.$$

$$V < II + III + IV.$$

$$\frac{V}{IV} = 2,18 \text{ en moyenne.}$$

Les *épines modifiées* de NEWSTEAD, au nombre de 15 à 20, se trouvent sur la face interne du tiers basal de l'article 3.

Labium et épipharynx :

Le labium mesure 195 à 220 μ ; le rapport P/L = 4.

L'épipharynx mesure 160 à 180 μ ; le rapport P/E = 4,4 à 4,8.

Cavité buccale (fig. 1) :

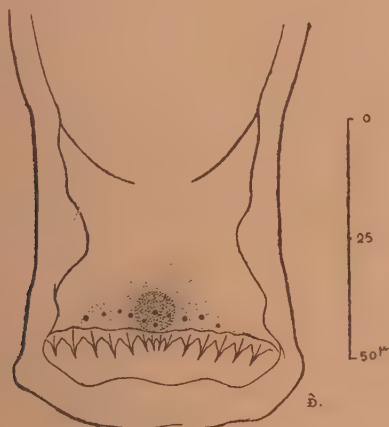


Fig. 1. — *Phlebotomus hibernus* ♀ : Cavité buccale.

La *plage pigmentée* est triangulaire, à base postérieure et pointe antérieure; au centre, une masse arrondie plus pigmentée débordé légèrement la tache triangulaire vers la partie postérieure.

L'*armature buccale* est bien développée : sur une arcade à concavité postérieure, on voit 14 dents environ comprenant 5 dents médianes pressées les unes contre les autres et de chaque côté 5 dents plus grosses, aiguës, triangulaires et séparées entre elles. Au-dessus des précédentes une dizaine de denticules forment une rangée antérieure irrégulière.

Enfin les parois de la cavité buccale présentent un épaississement latéral.

Pharynx (fig. 2) :

Il n'est pas tout à fait trois fois plus long que large et il est en moyenne deux fois et demi plus large en arrière qu'en avant. Postérieurement, une portion rétrécie lui fait suite; elle contient une *armature*

pharyngienne composée de petites lignes discontinues, horizontales et parallèles qui portent de très fines épines courtes sur leur bord libre.

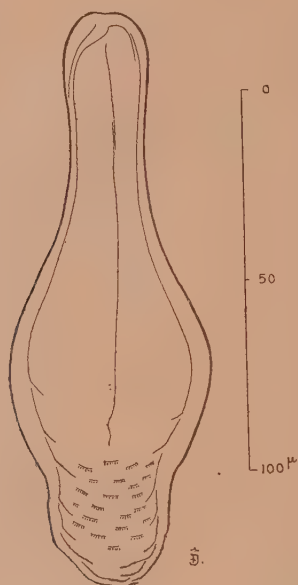


Fig. 2. — *Phlebotomus hibernus* ♀ : Pharynx.

Les principales dimensions du pharynx sont les suivantes :

Longueur	150 à 176 µ.
Largeur maxima	50 à 64 µ
Largeur minima	19 à 26 µ
L'armature remonte sur une hauteur de	30 à 38 µ

Aile :

L'aile est trois fois et demi plus longue que large ; ses deux bords libres ont sensiblement la même courbure.

La première nervure longitudinale recouvre la branche antérieure de la deuxième nervure longitudinale sur la moitié de sa longueur (δ varie de + 146 µ à + 220 µ).

La branche antérieure de la deuxième nervure longitudinale (z) est le plus souvent égale ou légèrement plus courte que la distance comprise entre les deux fourches de la même nervure ($\alpha \leq \beta$).

La fourche postérieure de la deuxième nervure longitudinale est plus rapprochée de la base de l'aile que la fourche de la quatrième nervure longitudinale (de 110 à 140 µ).

Longueur de l'aile	1 mm. 7 à 2 mm.
Largeur maxima de l'aile	0 mm. 46 à 0 mm. 54

Les principaux rapports alaires sont les suivants :

$$\frac{z}{\beta} = 0,80 \text{ à } 1 \text{ (moyenne : } 0,94\text{)} ; \frac{\delta}{\alpha} = 0,47 \text{ à } 0,54 \text{ (moyenne : } 0,50\text{)}.$$

$$\frac{\text{Longueur de l'aile}}{\text{Largeur de l'aile}} = 3,6 \text{ à } 3,7 ; \quad \frac{\text{Taille de l'insecte}}{\text{Longueur de l'aile}} = 1,4 \text{ à } 1,5.$$

Pattes :

Les mensurations des pattes (sans coxae ni trochanters) donnent les dimensions et les rapports suivants :

	I ^{re} Paire	II ^e Paire	III ^e Paire
Longueur (en mm.)	2 à 2,3	2,3 à 2,7	2,6 à 3,2
Tibia	0,91 à 0,98	1,10 à 1,16	1,20 à 1,37
Fémur	0,94	1,13	1,29
Tarse 1	1,5 à 1,6	1,71 à 1,74	1,7 à 1,8
Tarse 2	1,62	1,72	1,78
Moyenne	<	<	<
Le tarse 1 est par rapport aux 2/3 du tibia	1,13 à 1,16	1,30 à 1,36	1,50 à 1,60
Patte	0,8	0,9	1 à 1,11
Longueur de l'aile			
Patte			
Taille de l'insecte			

Spermathèques et conduits (fig. 3) :

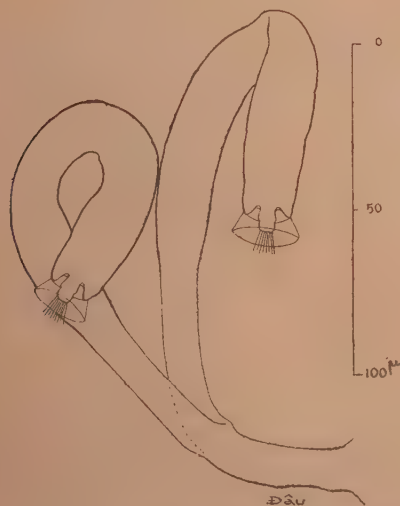


Fig. 3. — *Phlebotomus hibernus* ♀ : Spermathèques.

Les spermathèques, à parois lisses, sont étroites et se continuent insensiblement par des conduits de même calibre, de sorte qu'il est difficile

de fixer la longueur exacte de l'ampoule; celle-ci se termine en avant par une tête nettement visible et invaginée en partie seulement; elle porte à son extrémité une collerette et un bouquet de poils assez fourni.

Les conduits restent séparés sur les trois quarts de leur longueur environ; ils s'unissent ensuite pour former un canal commun.

Dimensions :

Longueur de la spermathèque et de son conduit . . .	210 μ environ
Largeur maxima de l'ampoule.	15 à 18 μ
Largeur du conduit individuel.	12 μ environ
Conduit commun : longueur, 60 μ ; largeur, 15 μ .	

Concession du D^r LE ROY DES BARRES à Cho-Ganh (province de Ninh-Binh, Tonkin) 1 ♀ 1^{er} mars 1935

Concession Bui-Huy-Tin à Bim-Som (province de Tanh-Hoa, Annam) 3 ♀♀ 1^{er} mars 1935

DESCRIPTION DE *Phlebotomus hibernus* ♂.

Dimensions générales (exemplaires traités par la potasse) :

Tête et clypéus	310 à 330 μ
Thorax.	548 à 576 μ
Abdomen.	1.555 à 1.793 μ
Segment proximal (gonapophyse supérieure) . . .	220 à 225 μ

Antennes :

Elles sont aussi longues que l'aile. Longueur = 1 mm. 67 à 1 mm. 75.

Longueur de l'antenne :

$$\begin{aligned} &= \text{longueur de l'aile} \times 1 \text{ à } 1,03 \\ &= \text{longueur A III} \times 6,4 \text{ à } 6,7 \\ &= \text{longueur XII-XVI} \times 4,4 \text{ à } 4,5 \end{aligned}$$

$$\text{III} > \text{IV} + \text{V}$$

$$\text{III} < \text{IV} + \text{V} + \text{VI} \quad \text{IV} < \text{V} \leq \text{VI}$$

$$\text{III} < \text{XII-XVI} \quad \text{XII-XVI} = \text{III} \times 1,4 \text{ à } 1,5$$

$$\text{IV} + \text{V} < \text{XII-XVI}$$

$$\text{IV} + \text{V} + \text{VI} = \text{XII-XVI} \times 0,90 \text{ à } 0,98$$

$$\text{IV} + \text{V} + \text{VI} < \text{XII-XVI}$$

La formule antennaire est $\frac{1}{\text{III}-\text{XV}}$. Les épines géniculées assez grêles sont difficiles à voir.

Palpes :

La formule palpale, constante, est : 1, 2, 3, 4, 5. Les longueurs des différents articles par rapport à l'article 4 sont entre elles comme : 2,50 — 5,75 — 8,25 — 10 — 21,47.

$$\text{II} < \text{III}$$

$$\text{V} > \text{II} + \text{III}$$

$$\text{V} > \text{III} + \text{IV}$$

$$\text{V} < \text{II} + \text{III} + \text{IV}$$

$$\frac{\text{V}}{\text{IV}} = 2,10 \text{ à } 2,20.$$

Les épines modifiées de NEWSTEAD, au nombre de 6 à 8 se trouvent sur la face interne du tiers basal de l'article 3.

Labium et épipharynx :

Longueur du labium : 180 à 192 μ .

Longueur de l'épipharynx : 150 à 172 μ .

Les rapports : P/L = 3,9 à 4 et P/E = 4,5 à 5.

Cavité buccale (fig. 4) :

Il n'y a pas de *plage pigmentée*.

L'*armature buccale* comprend une rangée de 12 à 14 dents pointues et non contiguës; les dents médianes sont moins bien développées et

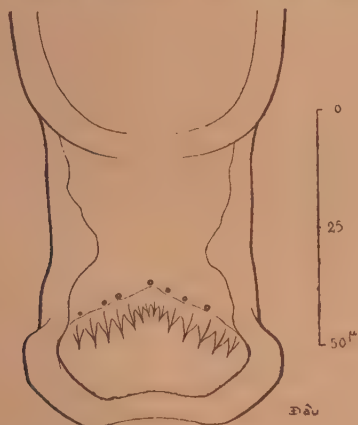


Fig. 4. — *Phlebotomus hibernus* ♂ : Cavité buccale.

plus serrées les unes contre les autres; l'arcade qui les porte est concave vers la partie postérieure. En avant on voit une rangée de 6 à 7 dents rudimentaires.

Pharynx (fig. 5) :

Il est peu dilaté, peu caractéristique et pauvrement armé. Près de quatre fois plus long que large, sa largeur maxima égale à peine sa largeur minima $\times 1,75$.

L'*armature pharyngienne* est représentée, dans la partie toute postérieure du pharynx légèrement rétrécie, par quelques replis plus ou moins parallèles.

Longueur du pharynx	138 à 154 μ
Largeur maxima	36 à 38 μ
Largeur minima	22 à 26 μ

Les replis remontent sur 20 à 28 μ dans le fond du pharynx.

Aile :

Elle est à peine quatre fois plus longue que large et ses bords ont une courbure à peu près identique,

La première nervure longitudinale recouvre la branche antérieure de la deuxième nervure longitudinale sur la moitié de sa longueur environ (δ varie de + 130 μ à + 165 μ).

La branche antérieure de la deuxième nervure longitudinale (α) est sensiblement égale ou plus courte que la distance entre les deux fourches (β) de la même nervure ($\alpha \leq \beta$).

La fourche postérieure de la deuxième nervure longitudinale est plus rapprochée de la base de l'aile que la fourche de la quatrième nervure longitudinale (de 110 à 165 μ).

Longueur de l'aile	1 mm. 62 à 0 mm. 68
Largeur maxima de l'aile . . .	0 mm. 40 à 0 mm. 42

Principaux rapports alaires :

$$\frac{\alpha}{\beta} = 0,85 \text{ à } 1 \text{ (moyenne } 0,97); \quad \frac{\delta}{\alpha} = 0,42 \text{ à } 0,50 \text{ (moyenne } 0,46).$$

$$\frac{\text{Longueur de l'aile}}{\text{Largeur de l'aile}} = 3,92 \text{ à } 4,02; \quad \frac{\text{Taille de l'insecte}}{\text{Longueur de l'aile}} = 1,6 \text{ à } 1,7.$$

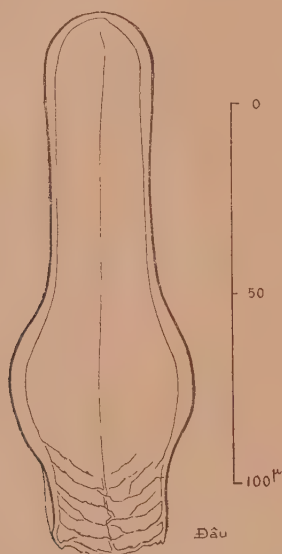


Fig. 5. — *Phlebotomus hibernus* ♂ : Pharynx.

Pattes :

Les pattes (sans coxæ ni trochanters) donnent les mensurations et les rapports suivants :

	I ^{re} Paire	II ^e Paire	III ^e Paire
Longueur (en mm.).	2 à 2,1	2,3 à 2,4	2,7 à 2,9
Tibia	1 à 1,04	1,20 à 1,23	1,36 à 1,38
Fémur	1,01	1,21	1,37
Tarse 1	1,54 à 1,64	1,68 à 1,74	1,72 à 1,78
Tarse 2	1,59	1,70	1,75
Moyenne	<	<	<
Le tarse 1 est par rapport aux 2/3 du tibia	<	<	<
Patte	1,22 à 1,27	1,42 à 1,46	1,67 à 1,75
Longueur de l'aile	0,70 à 0,79	0,81 à 0,91	0,94 à 1,10
Patte			
Taille de l'insecte			

Armure génitale (fig. 6).

Le segment proximal des *gonapophyses supérieures* est deux fois plus long que le segment distal.

Les quatre épines fortes qui arment le segment distal sont apicales (une paire nettement apicale, la deuxième paire légèrement subapicale); leur longueur est plus courte que celle du segment; une cinquième épine très grêle (épine atrophiée de PARROT) se détache environ aux trois cinquièmes supérieurs du segment distal.



Fig. 6. — *Phlebotomus hibernus* ♂ : armure génitale

Les *gonapophyses inférieures* sont plus courtes que les segments proximaux des *gonapophyses supérieures*; elles ne sont pas armées.

Les *appendices intermédiaires*, simples et inermes, ont leur apex terminé en bec de corbin très accusé.

Dimensions et rapports.

Gonapophyse supérieure :	segment proximal . . .	218 à 225 μ
	segment distal . . .	102 à 106 μ
	épines fortes . . .	82 à 96 μ

Gonapophyse inférieure	190 à 208 μ
----------------------------------	-------------

Appendices intermédiaires	180 à 190 μ
-------------------------------------	-------------

$$\frac{\text{Segment proximal G. S.}}{\text{Segment distal G. S.}} = 2,12 \text{ à } 2,18.$$

$$\frac{\text{Gonapophyse inférieure}}{\text{Segment proximal G. S.}} = 0,88 \text{ à } 0,92$$

Organes génitaux (fig. 7).

La *pompe génitale* située dans le VII^e segment abdominal est peu chitinisée et de faibles dimensions.

Les *filaments génitaux*, extériorisés sur une faible distance, sont de longueur moyenne.

pénis, et, dans la cavité buccale : l'absence de plage pigmentée, les caractères de l'armature et l'épaississement des parois latérales. En Indochine, le diagnostic différentiel de *Phlebotomus hivernus* ♂ pourra se discuter avec *Phlebotomus barraudi* ♂ (taille plus petite, III plus court, une seule rangée de dents buccales plus petites et plus nombreuses, pénis progressivement effilé), avec *Phlebotomus baylii* var. *campester* ♂ (III plus court, dents buccales excessivement fines et très nombreuses, groupées en plusieurs rangées, pénis progressivement effilé) et avec *Phlebotomus iyengari* ♂ (taille plus petite, formule antennaire différente, denticulations antérieures de l'armature buccale plus nombreuses, ailes plus étroites, indice alai plus élevé, appendices intermédiaires à extrémité arrondie, pénis moins trapu avec filaments non saillants).

La forme particulière des spermathèques chez les femelles suffit à éliminer un grand nombre d'espèces présentant au premier abord un certain nombre d'analogies avec *Phlebotomus hivernus* ♀. La morphologie de ces organes ressemble cependant plus ou moins à celle qui a déjà été figurée pour *Phlebotomus simillimus* ♀, *Phlebotomus decipiens* ♀, *Phlebotomus collarti* ♀, et surtout *Phlebotomus durenii* ♀.

En ce qui concerne *Phl. simillimus*, les caractères d'appareil bucco-pharyngé sont très différents; la plus petite taille, le segment III de l'antenne plus court, les caractères de la cavité buccale et de la plage pigmentée différencient assez facilement *Phlebotomus decipiens* ♀ et *Phlebotomus collarti* ♀. Un degré de parenté plus accusé paraît rapprocher *Phlebotomus hivernus* ♀ de *Phlebotomus durenii*, PARROT 1934. Nous avons cependant relevé entre eux les quelques caractères différentiels suivants : chez *Phlebotomus hivernus*, le segment III de l'antenne est relativement plus long; les épines géniculées, tout en étant de dimensions réduites, ne sont pas aussi courtes; les longueurs comparées des articles des palpes diffèrent; la plage pigmentée est triangulaire à noyau central plus chitinisé; il n'y a qu'une rangée de 10 à 12 denticulations en avant de l'arcade dentaire principale au lieu de deux; les replis du pharynx sont épineux l'indice alaire est plus élevé (0,9 au lieu de 0,6); enfin, les spermathèques ne s'élargissent pas à leur extrémité apicale et elles possèdent une collerette terminale très nette. D'ailleurs, abstraction faite de ces différences, suffisantes pour permettre de considérer *Phlebotomus hivernus* comme espèce valable, il serait pour le moins curieux de constater que la faune d'Indochine qui s'avère assez particulière, englobe des espèces qui n'ont été signalées jusqu'ici qu'en Afrique Centrale.

Institut Pasteur de Hanoï.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- S. ADLER, O. THÉODOR et L. PARROT. — Phlébotomes du Congo Belge. *Rev. Zool. et Botan. afric.*, XVIII, 2, 14 août 1929.
- L. PARROT. — Sur une collection de Phlébotomes du Congo Belge. *Rev. Zool. et botan. afric.*, XIX, 2, 30 juillet 1930.
- L. PARROT. — Phlébotomes du Congo Belge V. *Phlebotomus durenti* n. sp. *Rev. Zool. et Botan. afric.*, XXIV, 3, 5 mai 1934.
- J. RAYNAL et H. GASCHEN. — Sur les Phlébotomes d'Indochine: IV, V et VII. *Bull. Soc. Pathol. Exotique de Paris*, XXVII et XXVIII.
- J. A. SINTON. — Notes on some Indian species of the genus *Phlebotomus*. Part XXX. Diagnostic table for the females of the species recorded from India. *Ind. Journ. Med. Research.*, XX, 1, juillet 1932.
- J. A. SINTON. — Notes on some Indian species of the genus *Phlebotomus*. Part XXXIV. *Phlebotomus iyengari* n. sp. *Ind. Journ. Med. Research.*, XXI, 1, juillet 1933.
- J. A. SINTON. — Notes on Some Indian species of the genus *Phlebotomus*. Part XXXV. Additions and alterations to the diagnostic table of females. *Ind. Journ. Med. Research.*, XXI, 1, juillet 1933.
- J. A. SINTON. — Notes on some Indian species of the genus *Phlebotomus*. Part XXXVI. Diagnostic table for the males of the species recorded from India. *Ind. Journ. Med. Research.*, 2, Octobre 1933.

Sur les Phlébotomes d'Indochine.

IX. *Phlebotomus sylvaticus* n. sp.,

Par J. RAYNAL et H. GASCHEN.

Dans plusieurs lots de phlébotomes capturés en septembre-octobre 1934 au voisinage de trois localités du Tonkin, notre attention avait été attirée, dès l'année dernière, par plusieurs échantillons qui se différenciaient non seulement des espèces déjà reconnues en Indochine, mais encore des espèces asiatiques déjà décrites. Malgré de nombreuses recherches, nous n'avons jamais plus retrouvé d'échantillons semblables depuis cette époque et il semble que cette espèce sauvage ne se rencontre qu'accidentellement au voisinage de l'homme ou du bétail. Pour cette raison, nous la dénommons *Phlebotomus sylvaticus* n. sp., ses caractères légitimant de la décrire dès maintenant comme espèce nouvelle.

DESCRIPTION DE *Phlebotomus sylvaticus* ♀.

Taille qui dépasse légèrement 2 mm. Coloration générale grisâtre, parois thoraciques jaunâtres.

Appendices (antennes, palpes, pattes) de moyenne longueur.

Appartient au *recumbent-haired group* de SINTON : poils couchés sur les tergites des segments abdominaux II à VI.

Dimensions générales (exemplaires traités par la potasse).

Tête et clypéus.	311 à 330 μ
Thorax	550 à 584 μ
Abdomen (segments génitaux compris)	1.500 à 1.680 μ
Longueur totale	2.380 à 2.595 μ

Antennes :

Longueur de l'antenne = 1 mm. 43 à 1 mm. 46

= longueur de l'aile $\times 0,86$ à $0,88$

= longueur A III $\times 5,2$ à $5,7$

= longueur XII-XVI $\times 4,4$ à $4,5$

III > IV + V

III < IV + V + VI IV > V > VI

III < XII-XVI XII-XVI = III $\times 1,15$ à $1,30$

IV + V < XII-XVI IV + V + VI = XII-XVI $\times 0,94$ à $0,95$

IV + V + VI < XII-XVI

La formule antennaire est $\frac{2}{\text{III-XV}}$. Les épines géniculées, bigémées, sont assez grêles et relativement longues; elles sont d'inégale grosseur suivant le côté de l'antenne, ce qui rend la série la plus mince difficile à distinguer.

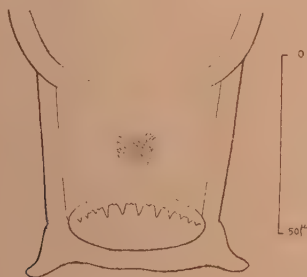


Fig. 1. — *Phl. silvaticus* ♀ : Cavité buccale.

Palpes :

La longueur des palpes varie entre 532 et 578 μ .

La formule palpale est : 1, 2, 4, 3, 5; mais la différence de longueur entre les articles 2 et 4 est parfois très faible. Les longueurs des différents articles, rapportées à celle de l'article 4 sont entre elles comme : 4 — 8,87 — 11,44 — 10 — 22,22 (chiffres moyens des dimensions établies sur six palpes).

II < III

V $\geq$ II + III

V $\geq$ III + IV

V < II + III + IV

IV
V = 2 à 2,4

Les *épines modifiées* de Newstead sont nombreuses (de 25 à 30) et situées dans le tiers médian de l'article 3 sur sa face interne.

Labium et Epipharynx :

Le labium mesure de 228 à 240 μ et le rapport $P/L = 2,3$ à $2,4$.

L'épipharynx mesure de 188 à 195 μ de long et le rapport $P/E = 2,9$ à 3.

Cavité buccale (fig. 1).

La cavité buccale est armée et possède une tache pigmentée. Cette *plage pigmentée*, de forme plus ou moins rectangulaire, est plutôt petite et située à la partie antérieure de la cavité.

L'*armature buccale* est représentée par une arcade dentaire à concavité postérieure comprenant une douzaine de dents aiguës dont 5 à 6 plus volumineuses se détachent plus nettement à la partie médiane de l'arcade.

Pharynx (fig. 2).

La longueur du pharynx est trois fois à trois fois et demi plus grande que sa largeur maxima postérieure, elle-même deux fois plus grande environ que la largeur minima antérieure.



Fig. 2. — *Phl. silvaticus* ♀ : Pharynx.

L'*armature pharyngienne* consiste en une série de replis dentés qui, partant des bords de la plaque pharyngienne, sont d'abord plus ou moins parallèles entre eux, puis se dirigent obliquement en arrière pour former au centre de la plaque un réseau alvéolaire peu étendu. Les denticulations des bords libres des replis sont punctiformes.

Les principales dimensions du pharynx sont les suivantes :

Longueur.	142 à 154 μ
Largeur maxima.	44 à 46 μ
Largeur minima	22 à 24 μ
Hauteur de l'armature	28 μ

Aile.

L'aile est plus de trois fois plus longue que large ; son bord postérieur est légèrement plus arqué que son bord antérieur.

La première nervure longitudinale recouvre la branche antérieure de la deuxième nervure sur la moitié de sa longueur (δ varie de + 183 à + 238 μ).

La branche antérieure de la deuxième nervure longitudinale (α) est égale ou légèrement plus longue que la distance entre les deux fourches (β) de la même nervure ($\alpha \geq \beta$).

La fourche postérieure de la deuxième nervure longitudinale est plus rapprochée de la base de l'aile que la fourche de la quatrième nervure longitudinale.

Longueur de l'aile.	1 mm. 72 à 1 mm. 75
Largeur maxima de l'aile	0 mm. 53

Les principaux rapports alaires sont les suivants :

$$\frac{\alpha}{\beta} = 1 \text{ à } 1,16 \text{ (moyenne : } 1,08) ; \frac{\delta}{\alpha} = 0,47 \text{ à } 0,61 \text{ (moyenne } 0,53)$$

$$\frac{\text{Longueur de l'aile}}{\text{Largeur de l'aile}} = 3,2 \text{ à } 3,3 ; \frac{\text{Taille de l'insecte}}{\text{Longueur de l'aile}} = 1,4.$$

Pattes :

Les mensurations des pattes donnent les rapports et chiffres suivants :

	I ^{re} Paire	II ^e Paire	III ^e Paire
Longueur (en mm.) (sans coxa ni trochanters)	2,26-2,36	2,50-2,60	2,85-3,00
Tibia	1,12-1,17	1,31-1,42	1,43-1,52
Fémur			
Tarse 1	1,9	1,9 à 2	2,1
Tarse 2			
Le tarse 1 est par rapport aux 2/3 du tibia	<	<	<
Patte			
Longueur de l'aile	1,31-1,35	1,45-1,50	1,66-1,73
Patte			
Taille de l'insecte	0,90-0,95	1-1,04	1,17-1,20

Spermathèques et conduits (fig. 3).

La capsule de la spermathèque, de forme cylindrique, est de trois fois à trois fois et demi plus longue que large. Elle se termine par un infundibulum d'où s'extériorisent des poils assez nombreux en touffe ; une collerette circonscrit l'extrémité de la capsule.

La paroi de l'organe présente une ébauche de crénulations ; les incisures apparaissent surtout nettes sur les bords et à la partie terminale, sont très nombreuses (20 à 30) et peu profondes ; elles ne déterminent pas d'anneaux nettement individualisés.

Les conduits excréteurs sont distincts sur la plus grande partie de leur parcours ; ils sont à paroi lisse, fragile, difficilement visible et leur calibre est réduit ; ils se rejoignent en un conduit commun à une très faible distance du vagin.



Fig. 3. — *Ph. silvaticus* ♀ : Spermatheques et conduits.

Les principales dimensions sont les suivantes :

Ampoule de la spermatheque :

longueur	52 à 60 μ
largeur	15 à 17 μ

Conduits individuels : 78 à 86 μ de long sur 3 μ de large.

Conduit commun : 10 à 12 μ de long.

Nao-Phu (Province de Phu-Tho, Tonkin) 2 ♀ ♀ 27-IX-34.

Dông-Giao (Province de Ninh-Binh, Tonkin) 1 ♀ 12-X-34.

DESCRIPTION DE *Phlebotomus silvaticus* ♂.

La taille du mâle n'atteint pas 2 mm. Coloration générale gris-jaunâtre. Poils couchés sur les tergites des segments abdominaux II à VI (recumbent-haired group de SINTON).

Dimensions générales (exemplaires traités par la potasse) :

Tête et clypéus	293 à 311 μ
Thorax	494 μ
Abdomen	1.043 à 1.055 μ
Segment proximal (gonapophyse supérieure)	188 à 190 μ
Longueur totale	2.018 à 2.050 μ

Antennes :

Longueur de l'antenne = 1 mm. 43

= longueur de l'aile $\times 0,93$ à $0,95$

= longueur A III $\times 5,3$ à $5,4$

= longueur XII-XVI $\times 4,7$ à $4,8$

III > IV + V

III < IV + V + VI IV > V > VI

III < XII-XVI XII-XVI = III $\times 1,11$ à $1,12$

IV + V < XII-XVI IV + V + VI = XII-XVI $\times 1,05$ à $1,07$

IV + V + VI > XII-XVI

La formule antennaire est $\frac{I}{III - XV}$. Les épines géniculées sont longues, assez grêles et difficilement visibles.

Palpes :

La longueur des palpes est de 498 à 511 μ .

La formule palpale est : 1, 2 (3, 4), 2 ou 1, 2 (4, 3), 5.

Les longueurs des différents articles par rapport à celle de l'article 4 sont entre elles comme : 3,54 — 8,20 — 10,32 — 10 — 21,97.

II < III

V > II + III

V $\geq$ III + IV

V < II + III + IV

$\frac{V}{IV} = 2$ à $2,2$.

Les épines modifiées de NEWSTEAD au nombre de 15 à 20 s'insèrent à la face interne de la moitié basale de l'article 3.



Fig. 4. — *Phl. silvaticus* ♂ : Cavité buccale.

Labium et épipharynx :

La longueur du labium est de 184 à 188 μ . Le rapport P/L = 2,67 à 2,77.

La longueur de l'épipharynx est de 154 à 158 μ . Le rapport P/E = 3,23 à 3,26.

Cavité buccale (fig. 4).

La cavité buccale est comparable à celle de la femelle. On n'y trouve pas de *plage pigmentée*. L'armature buccale est constituée par une

arcade dentaire à concavité postérieure qui porte au centre quatre à cinq dents aiguës et séparées et, sur les côtés, une série de petites pointes groupées. En avant de ces dents latérales on distingue une deuxième rangée de denticules courts et aigus.

Pharynx (fig. 5).

La longueur du pharynx égale environ trois fois et demi sa plus grande largeur; celle-ci est deux fois plus grande que la largeur minima.



Fig. 5. — *Phl. silvaticus* ♂ : Pharynx.

L'*armature pharyngienne* est réduite à quelques sillons obliques, peu dentelés et plus ou moins parallèles qui convergent des parois latérales vers la partie médio-postérieure du pharynx.

Les principales dimensions du pharynx sont les suivantes :

Longueur du pharynx.	140 à 142 μ
Largeur maxima	38 μ
Largeur minima	19 à 20 μ
Hauteur de l'armature	22 à 28 μ

Aile :

L'aile est trois fois et demi plus longue que large. La courbure du bord antérieur et celle du bord postérieur sont sensiblement identiques.

La première nervure longitudinale recouvre la branche antérieure de

la deuxième nervure longitudinale sur le tiers de sa longueur ($\delta = + 92$ à 110μ).

La branche antérieure de la deuxième nervure longitudinale (2) est légèrement plus courte que la distance comprise entre les deux fourches de la même courbure (β) ($\alpha < \beta$).

La fourche postérieure de la deuxième nervure longitudinale est plus rapprochée de la base de l'aile que la fourche de la quatrième nervure longitudinale (de 128 à 146 μ).

Longueur de l'aile 1 mm. 50 à 1 mm. 54
Largeur maxima de l'aile. 0 mm. 42

$$\frac{\alpha}{\beta} = 0,88 \text{ à } 0,92 ; \quad \frac{\delta}{\alpha} = 0,31 \text{ à } 0,40.$$

$$\frac{\text{Longueur de l'aile}}{\text{Largeur de l'aile}} = 3,57 \text{ à } 3,66 ; \quad \frac{\text{Taille de l'insecte}}{\text{Longueur de l'aile}} = 1,3$$

Pattes :

Les mensurations des pattes (sans coxæ ni trochanters) donnent les chiffres et rapports suivants :

	I ^{re} Paire	II ^e Paire	III ^e Paire
Longueur en mm.	2,24-2,25	2,50-2,51	2,81
Tibia			
Fémur	1,2	1,4	1,6
Tarse 1			
Tarse 2	1,95-1,99	2,07	2,10
Le tarse 1 est par rapport aux 2-3 du tibia	<	<	<
Patte			
Longueur de l'aile . . .	1,4	1,6	1,8
Patte			
Taille de l'insecte . . .	1,1	1,2-1,3	1,4

Armure génitale (fig. 6).

Elle est du type *minutus*.

Gonapophyses supérieures. — Le segment proximal de la gonapophyse supérieure est deux fois plus long que le segment distal et légèrement plus long que la gonapophyse inférieure.

Le segment distal porte quatre épines, deux sont apicales ; les deux autres ne s'insèrent pas tout à fait à l'apex. Elles sont de longueurs à peu près égale entre elles mais plus courtes que le segment qui les porte. Une cinquième épine très grêle (épine accessoire ou épine atrophiée de PARROT) se trouve implantée dans le dernier tiers du segment.

Les *gonapophyses inférieures* sont inermes et relativement trapues.

L'appareil intermédiaire est inerme et se termine par un bec crochu (bien visible sur les vues latérales, on ne voit pas le crochet sur le dessin pris en vue inférieure).

Les *filaments génitaux* sont *courts*. Ils font issue hors de l'organe intromittent sur une faible partie de leur parcours.

L'*organe intromittent*, digitiforme, se termine en pointe mousse.

Dimensions et rapports :

Longueur de la pompe génitale . . .	92 à 108 μ (12 à 15 μ de large)
Longueur totale des filaments génitaux.	241 à 270 μ
qui sont extériorisés sur.	19 à 48 μ
Longueur de l'organe intromittent . . .	72 μ
corne comprise.	100 μ

$$\frac{\text{Filaments génitaux}}{\text{Pompe génitale}} = 2,53 \text{ à } 2,61.$$

Nao-Phu (Province de Phu-Tho Tonkin) 1 ♂ 27-IX-34

Phu-Oc (Province de Ninh-Binh Tonkin) 1 ♂ 12-X-34

Institut Pasteur de Hanoi.

Essai d'extension du parasitisme de *Mormoniella vitripennis*, parasite habituel des pupes de Muscides, à divers Arthropodes hématophages,

Par E. ROUBAUD et J. COLAS-BELCOUR.

Mormoniella vitripennis Walk. (= *Nasonia brevicornis* Ashm.) est un Chalcidien parasite des pupes des mouches domestiques et de divers Muscides sarcophages. Sa biologie depuis les travaux de A. GIRAULT et E. SANDERS (1909-1910) (1) a fait l'objet de nombreuses recherches ; il a même été préconisé comme hyperparasite dans la lutte contre certaines mouches nuisibles à la production lainière en Australie.

Dès 1917, E. ROUBAUD a démontré (2) que le parasitisme de *M. vitripennis* pouvait s'étendre expérimentalement à des Muscides éloignés, tels que les gastrophiles du cheval (*Gastrophilus intestinalis*) et des glossines (*Glossina morsitans*). Cet auteur a montré en outre que les femelles de ce chalcidien non seulement enfouaient leur tarière dans les pupes, pour y déposer leur ponte mais encore absorbaient les gouttelettes qui perlaient au niveau des lésions et, que ce mode de nutrition devait précéder la ponte et même était nécessaire pour assurer leur fécondité.

Ayant eu à notre disposition un grand nombre de ces hyméno-

(1) A. GIRAULT et E. SANDERS. *Psyche*, t. XVI, 1909, p. 119.

(2) E. ROUBAUD. *Bull. Scientifique de France et de Belgique*, t. I, 1917, p. 425.

tères, nous avons essayé de voir s'ils pourraient parasiter d'autres arthropodes hématophages éloignés des Muscides tels que des Argasins (*Ornithodoros savignyi*, *Argas persicus*) et un Réduvide (*Rhodnius prolixus*).

Expérience I. — De nombreux adultes de *M. vitripennis* sont capturés sur les vitres du laboratoire le 6 octobre dernier; ils étaient issus des pupes d'un élevage de *Lucilia sericata*. Conservés pendant deux jours en atmosphère humide, à la température du laboratoire, ces hyménoptères furent introduits au nombre d'une cinquantaine dans une fiole d'Ehrlemeyer contenant déjà six nymphes gorgées d'*O. savignyi*. On constata une attraction manifeste des femelles de *M. vitripennis* pour ces tiques. Elles voletaient autour d'elles et certaines d'entre elles introduisaient leur tarière dans les téguments dorsaux des ornithodores. Chalcidiens et tiques furent laissés en présence jusqu'au lendemain. Au bout de ce laps de temps, on sépara les tiques qui furent mises à l'étuve à + 28° C. et à une humidité favorable à leur développement. Une nymphe seule mourut après onze jours; elle ne montra aucun développement de *M. vitripennis*.

Expérience II. — Le 11 octobre, l'expérience fut répétée en utilisant le même lot de femelles de *M. vitripennis* qui avait servi à l'expérience précédente et en le mettant en présence de deux femelles d'*O. savignyi* et d'une dizaine de nymphes de cette tique à divers états de réplétion (quatre seulement étaient gorgées). On constate encore une attraction très nette des femelles du chalcidien pour les ornithodores remplis de sang et pour ceux-là seuls. Laisés en contact jusqu'au lendemain, on put constater, quand on isola les tiques, que la plupart d'entre elles présentaient, sur leur face dorsale, de nombreuses taches brillantes, analogues à du mucus desséché et qui marquaient les points où les chalcidiens avaient introduit leur tarière. Mis à l'élevage, comme précédemment, les ornithodores montrèrent une mortalité plus grande. Une nymphe mourut après deux jours, une après quatre, une après cinq, la dernière après six jours; l'une des femelles mourut après une vingtaine de jours. Peu de symptômes précédèrent la mort de ces acariens; parfois seulement, on constata, les jours précédents, qu'ils restaient immobiles et que leurs pattes prenaient un aspect plus mat, plus cireux et qu'une zone plus claire apparaissait sur les téguments dorsaux (ce qui nous avait fait penser à un développement parasitaire). Aucune de ces tiques disséquées ne montra cependant trace d'œufs, ni larves du chalcidien, bien que cet examen n'eut lieu que deux à trois semaines après leur mort.

Expérience III. — Cette expérience fut faite, en juin dernier, avec *M. vitripennis* et *O. savignyi*, dans des conditions analogues aux deux premières. Mais ayant noté, lors de l'expérience précédente, une mortalité précoce des femelles du chalcidien, nous avons voulu voir si elle était due à un degré hygrométrique trop faible, ou à une alimentation insuffisante, le liquide recueilli sur les tiques ne leur convenant pas. Une partie des ornithodores et des chalcidiens furent exposés à une humidité plus élevée et des chalcidiens furent également conservés, comme témoins, en présence de pupes de Lucilies, à la même température et à la même humidité que ceux de l'expérience. Il y eut attraction des chalcidiens pour les ornithodores, suivie d'une mortalité de ces derniers du 8^e au 19^e jour, mortalité qui atteignit neuf sur quinze nymphes exposées à la tarière des hyménoptères. Les femelles de *M. vitripennis* conservés avec des pupes de Lucilies, évoluèrent normalement et y déposèrent leurs pontes, tandis que celles en présence des tiques moururent après quatre à cinq jours, quel que fut le degré d'humidité.

Expérience IV. — Dans cette expérience, on remplaça les nymphes d'*O. savignyi* par des nymphes et des adultes, gorgés ou non, d'*Argas persicus*. Les acariens remplis de sang attirèrent manifestement des chalcidiens et ceux-là seuls moururent les jours suivants.

Ces expériences furent encore répétées avec ces mêmes chalcidiens et des nymphes âgées de *Rhodnius prolixus* récemment nourries sur pigeon. Plus agiles que les ornithodores, ces Réduvidés repoussèrent aisément les chalcidiens dont l'attraction était d'ailleurs moins marquée et presque exceptionnelle. Deux *Rhodnius* moururent cependant et ne présentèrent aucun développement parasitaire.

1^o L'attraction des femelles de *M. vitripennis*, parasite habituelle des Muscides, pour des nymphes et adultes d'*O. savignyi* et d'*A. persicus* ne se manifesta que pour des exemplaires gorgés de sang et pour ceux-là seulement; l'attraction pour les nymphes de *Rh. prolixus*, bien qu'elles aussi récemment nourries, fut moins évidente.

2^o Les femelles de *M. vitripennis* enfoncèrent leurs tarières dans les téguments dorsaux des tiques, mais ne purent s'alimenter du liquide produit par ces lésions, ce qui entraîna une mortalité rapide des chalcidiens en expérience.

3^o Ces lésions provoquèrent une mortalité plus ou moins grande des tiques exposées aux chalcidiens, mortalité d'autant plus élevée que les insectes (Exp. II) étaient depuis plus longtemps à jeun.

4^e Nous n'avons constaté aucun développement parasitaire de *M. vitripennis* dans les acariens ou hémiptères morts.

En conclusion, bien que susceptibles d'être attirées par divers arthropodes hématophages, il y a lieu de considérer les femelles de *M. vitripennis* comme des parasites spécifiques des Muscides. car, jusqu'ici, ces derniers seuls paraissent leur assurer une nutrition suffisante et amener leur fécondité.

Evolution post-embryonnaire

et mues de l'*Ornithodoros erraticus*,

Par J. COLAS-BELCOUR.

Au cours de nombreux élevages d'*Ornithodoros erraticus*, vecteur des fièvres récurrentes hispano-africaine et dakaroise, nous avons souvent constaté une grande variabilité dans le nombre des mues. En vue d'étudier l'évolution post-embryonnaire dans des conditions bien déterminées, nous avons constitué des élevages à une température et une humidité aussi constantes que possibles.

Suivant la méthode adoptée par N. CUNLIFFE (1), lors de son étude de l'*Ornithodoros moubata*, les larves d'*O. erraticus* (2), après repas sur le cobaye, étaient réunies dans un même tube conservé à la température et à l'humidité voulue. Chaque jour, on notait le nombre de mues, retirait les exsuvies et séparait les nymphes nouvellement écloses, aisément reconnaissables puisque octopodes. Au stade suivant, par contre, nous avons dû séparer les nymphes du 2^e stade de celles du 1^{er}, en nous basant, comme l'auteur anglais, sur l'aspect plus clair et plus tendre des téguments de celles récemment nées. La taille variable de ces dernières avoisine souvent celles des nymphes non encore muées du stade précédent et ne constitue pas un mode certain de discrimination. Ayant éprouvé une réelle difficulté à rapporter, avec certitude, une exsuvie à telle ou telle tique du lot où elle était trouvée, nous avons eu recours aux élevages en tube séparés. Chaque nymphé gorgée était mise dans un tube garni d'une bandelette de papier-filtre et bouché au coton : les tubes de tiques du même stade étaient groupés par lots d'une vingtaine. Cette méthode égalisait davantage les conditions auxquelles les nymphes d'un même lot étaient soumises, le nombre variable des ornithodores dans un même tube pouvant soit par

(1) N. CUNLIFFE. *Parasitology*, t. XIII, 1921, p. 327.

(2) Souche d'origine tunisienne.

l'abondance des excréta soit par celle du liquide coxal remis après le repas, chez cette espèce et non sur l'hôte) entraîner de légères modifications du milieu.

Chaque lot nouvellement éclos était réuni et nourri sur le cobaye, du cinquième au septième jour à compter de la date d'éclosion de la dernière nymphe parvenue à ce stade; ce délai, fixé arbitrairement, nous a paru utile pour obtenir le repas du lot entier et éviter ainsi son fractionnement, les formes ayant refusé de piquer ou insuffisamment nourries devant être séparées et constituer des lots nouveaux. Ces conditions sont plus favorables que dans la nature où l'ornithodore peut rester plus longuement à jeun, faute de rencontrer son hôte habituel.

Nous donnons ici à titre d'exemple, pour chaque stade, le nombre de jours entre le repas de sang et l'apparition du stade suivant, dans des expériences suivies à des températures moyennes $+28^{\circ}\text{C.}$ et 32°C. et une humidité relative de 90 o/o (1).

A $+28^{\circ}\text{C.}$:

- les larves muèrent 7 à 9 jours (moyenne 8 j. 1) après leur repas;
- les nymphes du 1^{er} stade muèrent 7 à 9 jours (moyenne 7 j. 6) après leur repas;
- les nymphes du 2^e stade muèrent 9 à 12 jours (moyenne 10 j. 1) après leur repas;
- les nymphes du 3^e stade muèrent 11 à 15 jours (moyenne 13 j.) après leur repas.

Les nymphes du 3^e stade n'ont donné naissance, dans cette expérience, qu'à des mâles et des femelles, sans aucune nymphe du 4^e stade, c'est là le nombre le plus restreint de mues nymphales que nous ayons observé; par contre, en espaçant la date des repas de sang, nous avons pu obtenir, pour cette température et cette même humidité relative, des nymphes du 4^e et même du 5^e stade.

A $+32^{\circ}\text{C.}$:

- les larves muèrent 6 à 8 jours (moyenne 7 j.) après leur repas;
- les nymphes du 1^{er} stade muèrent 6 à 7 jours (moyenne 6 j. 4) après leur repas;

(1) Le déficit de saturation de la tension de vapeur d'eau, pour une même humidité relative de 90 o/o, passe de 2 mm. 81 de Hg à 3 mm. 16) chiffres calculés d'après les tables publiées par M. O. T. IYENGAR et M. K. P. SARATHY en 1932) si la température s'élève de $+28^{\circ}\text{C.}$ à $+32^{\circ}\text{C.}$ Toutefois les différences, ici observées, dans les nombres de jours qui séparent le repas de sang des larves ou des nymphes et l'apparition du stade suivant sont bien dues à la seule action de la température. En effet, dans d'autres expériences faites à cette même température de $+28^{\circ}\text{C.}$ mais avec une humidité relative de 50 o/o (à laquelle correspond un déficit de saturation de 14 mm. 04), les nombres de jours de chaque stade avoisinent ceux des stades correspondants à une humidité de 90 o/o; seul le nombre des stades varie.

les nymphes du 2^e stade muèrent 8 à 12 jours (moyenne 8 j. 7) après leur repas ;

les nymphes du 3^e stade muèrent 9 à 18 jours (moyenne 11 j. 3) après leur repas.

Les nymphes du 3^e stade suivies dans cette expérience ont donné naissance à des mâles, des femelles et quelques nymphes du 4^e stade (1) ; ces dernières muèrent du 13^e au 21^e jour (en moyenne 15 j. 2) après leur repas de sang, en donnant naissance à des femelles. La double origine des femelles, tantôt issues de nymphes au 3^e stade tantôt de nymphes du 4^e stade, se traduit naturellement par une différence de taille, celles issues des nymphes les plus âgées étant notablement plus grandes.

On peut dire, en règle générale, que dans la majorité de nos élevages suivis sous diverses conditions de température et d'humidité, les nymphes du 3^e stade donnèrent naissance à des nymphes du 4^e stade, des mâles et des femelles et les nymphes de 4^e stade donnèrent naissance à des femelles, rarement des mâles et exceptionnellement des nymphes du 5^e stade qui donnèrent naissance à des femelles.

Le chiffre de six mues nymphales donné par E. BRUMPT (2) pour *O. erraticus* peut paraître élevé, comparé aux nôtres ; toutefois, il peut s'expliquer par l'extrême variabilité du nombre des mues en fonction des conditions d'expérience. CUNLIFFE (3) a pu ainsi observer, exceptionnellement, jusqu'à sept mues pour *O. moubata* et *O. savignyi*, tandis qu'HERMS notait un chiffre analogue pour *O. coriaceus*.

Jamais nous n'avons observé de mues chez des ornithodores adultes.

Réflexions sur certaines lésions du

fond d'œil observées en pays Cabrais,

Par Y. BERTRAND.

Au cours de la prospection, pour la maladie du sommeil, du canton de Lassa (secteur de la trypanosomiase du Togo), en septembre 1934, nous avons examiné, avant tout traitement, les yeux

(1) Dans l'expérience citée en exemple, on obtint, pour 33 nymphes du 3^e stade, 8 nymphes du 4^e stade, 11 ♀ et 12 ♂.

(2) E. BRUMPT. *Précis de Parasitologie*, 4^e édition, 1927, p. 906.

(3) N. CUNLIFFE. *Parasitology*, t. XIV, 1922, p. 17.

des 114 nouveaux malades dépistés. Ces malades présentaient tous des trypanosomes dans le sang.

Nous avons observé :

4 cas d'atrophie optique simple,

4 cas de choroïdite avec atrophie optique.

Voici les observations succinctes de ces malades :

- 1) OUEBI. — Femme de 38 ans.
Liquide céphalo-rachidien : 2 éléments par millimètre cube et 15 cg. d'albumine par litre.
Vision œil droit : $1/50^e$; vision œil gauche : $1/50^e$.
Œil droit et gauche : papilles blanches atrophiques.
- 2) DONGA. — Femme de 30 ans.
Liquide céphalo-rachidien : 1 élément et 15 cg. d'albumine.
Vision œil droit et gauche : $8/10^e$.
Œil droit : papille blanche atrophique.
Œil gauche : papille blanche atrophique et choroïdite légère au-dessus de la papille.
- 3) N'DEI. — Femme de 35 ans. Léthargie.
Liquide céphalo-rachidien : 16 éléments et 12 cg. albumine.
Vision œil droit et gauche : $9/10^e$.
Œil droit et gauche : papilles blanches atrophiques.
- 4) KPESSEM. — Homme/de 25 ans.
Liquide céphalo-rachidien : 4 éléments et 13 cg. albumine.
Vision œil droit et gauche : 1.
Œil droit : normal; œil gauche : atrophie optique.
- 5) TIAPKALA. — Homme de 35 ans.
Liquide céphalo-rachidien : 7 éléments et 15 cg. albumine.
Vision œil droit : 1; vision œil gauche : $2/10^e$.
Œil droit : normal; œil gauche : atrophie optique et choroïdite.
- 6) SEO. — Homme de 46 ans.
Liquide céphalo-rachidien : 200 éléments et 30 cg. albumine.
Vision œil droit et gauche : $8/10^e$.
Œil droit : normal; œil gauche : papille atrophique.
- 7) SIZIM. — Homme de 45 ans.
Liquide céphalo-rachidien : 1 élément et 20 cg. albumine.
Vision œil droit : $2/10^e$; vision œil gauche $3/10^e$.
Œil droit : papille atrophique; œil gauche : chorio-rétinite péripapillaire et atrophie optique.
- 8) PEGUISSITAM. — Homme de 38 ans.
Liquide céphalo-rachidien : 12 éléments et 7 cg. albumine.
Vision œil droit et gauche : $2/10^e$.
Œil droit et gauche : vaste choroïdite et atrophie optique.

Les acuités visuelles ont été prises approximativement en faisant compter les doigts à des distances variables.

Ces observations dévoilaient donc des atrophies optiques et des choréïdites chez des trypanosomés que n'avaient éprouvé aucun traitement arsenical.

Quelle est l'étiologie de ces lésions?

On peut penser à la trypanosomiase et à la syphilis.

A la trypanosomiase : en effet nous savons que : « choréïdites, chorio-réinites et atrophies du nerf optique peuvent évoluer sous l'action de la maladie du sommeil et sont des complications de la période terminale indépendantes de la médication. » (VAGGEL, *Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniales*, t. XXXI).

Mais 7 de nos malades sont bien loin de la période terminale de la maladie puisque 5 ont un liquide céphalo-rachidien normal et 2 un liquide à peine altéré.

Quant à la syphilis nous devons l'éliminer car elle est presque inexistante en pays cabrais. En effet la race cabraise est encore une race pure qui est restée fermée aux influences de l'extérieur et qui ne contracte pas d'alliances avec les autres races. Une coutume qui montre bien que le Cabrais craint tout contact avec les étrangers est la suivante : il ne doit manger que dans sa famille, en dehors il ne doit accepter que le soloum (bière de mil), il fera ainsi de grandes distances à pied, plusieurs centaines de kilomètres, sans prendre de nourriture solide, plutôt que d'accepter à manger d'un étranger.

Sur plus de 60.000 sujets que nous avons vu en prospection nous n'avons jamais vu un seul cas de syphilis apparente.

Les rares cas de syphilis que nous avons pu constater en pays cabrais ont été observés à Lama-Kara. La présence dans ce centre de gardes, de commerçants et d'employés venant du sud et qui prennent des femmes cabraises peut les expliquer.

Il ne semble donc pas que l'on puisse imputer à la syphilis ces atrophies optiques, qui, comme nous le verrons plus loin, sont très fréquentes en pays cabrais. A moins que l'on veuille admettre, ce qui serait par trop paradoxal, l'existence dans ce pays d'une syphilis à forme uniquement nerveuse et portant exclusivement sur le nerf optique.

L'étiologie syphilitique de ces lésions étant donc à rejeter, l'étiologie trypanique, quoique pas très bien démontrée, nous semblait la plus vraisemblable.

De plus, l'examen des sujets non trypanosomés nous avait montré chez eux l'existence d'atrophies optiques et de choréïdites que, faute de meilleure explication, nous pensions pouvoir attribuer à des trypanosomiasés latentes (Y. BERTRAND, *Les maladies des yeux en pays Cabrais. Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniales*, décembre 1934).

Un seul procédé s'offrait à nous pour tenter de vérifier l'origine trypanique de ces lésions : la statistique. Il nous fallait pour cela prendre deux villages de même population, l'un très contaminé par la trypanosomiase et l'autre peu contaminé et rechercher dans chacun par l'examen du fond d'œil de *toute la population* le nombre d'atrophies optiques et de choroïdites. C'est ce que nous avons fait dans les deux villages de Tchoho (canton de Lassa) et de Péïda (canton de Lama-Kara).

Résultats du village de Tchoho. — Index du virus en circulation : 110,0. Population examinée : 707 habitants dont 531 non trypanosomés et 176 trypanosomés.

Chez les *sujets non trypanosomés* nous avons trouvé :

- 13 atrophies optiques simples,
- 5 choroïdites avec atrophie optique.

Chez les *sujets trypanosomés n'ayant pas encore été traités* nous avons trouvé :

- 1 atrophie optique simple,
- 5 choroïdites avec atrophie optique.

Chez les *sujets trypanosomés et ayant été traités* nous avons trouvé :

- 16 atrophies optiques,
- 3 choroïdites avec atrophie optique.

Mais parmi ces 19 anciens malades, 5 avaient été dépistés en 1933 et à ce moment-là nous avions pratiqué l'examen de leur fond d'œil car ils étaient aveugles :

- 2 présentaient une atrophie optique simple,
- 3 présentaient une choroïdite avec atrophie optique.

Ces lésions ne peuvent donc être attribuées au traitement.

Donc, dans ce village, sur 707 habitants examinés, nous trouvons :

- 16 atrophies optiques simples,
- 10 choroïdites avec atrophie optique,

qui ne sont certainement pas dues à un traitement arsenical puisque 13 atrophies optiques et 5 choroïdites se trouvent chez des sujets non trypanosomés et que 3 atrophies optiques et 5 choroïdites se trouvent chez des trypanosomés mais avant tout traitement.

Il y a 14 atrophies optiques chez des trypanosomés déjà traités mais qui n'ont pas été examinés avant traitement. Ces lésions sont *peut-être* dues au traitement.

Nous ne pouvons donner ici les observations de ces 40 malades, bornons-nous à dire que ces lésions se présentent la plupart du

temps chez des adultes : sur 40 malades, 36 sont âgés de 20 à 50 ans, 2 ont 60 ans et 2 ont 13 ans.

Parmi ces malades, 16 sont aveugles mais 24 ont une acuité variant entre 1/10^e et presque la normale. Ces affections sont le plus souvent bilatérales. Dans 3 cas nous avons observé une atrophie optique complète d'un côté avec vision nulle, l'autre œil étant parfaitement normal. Ajoutons que la ponction lombaire pratiquée chez quelques-uns des malades non trypanosomés a montré un liquide céphalo-rachidien normal.

Résultats du village de Peïda. — Index du virus en circulation : 0,4 0/0. Population examinée : 773 habitants dont 764 non trypanosomés et 9 trypanosomés.

Chez les *sujets non trypanosomés* nous avons trouvé :

11 atrophies optiques simples.

Chez les *sujets trypanosomés* :

1 atrophie optique simple (sujet ayant déjà reçu un traitement).
Pas de choroïdite.

Ainsi, dans le village de Tchoho (virus en circulation : 11 0/0) il y a sur 707 habitants :

16 atrophies optiques non dues à l'arsenic : 2,2 0/0,

10 choroïdites : 1,4 0/0.

Dans le village de Peïda (virus en circulation : 0,4 0/0) il y a sur 773 habitants :

11 atrophies optiques non dues à l'arsenic : 1,4 0/0,

0 choroïdite : 0 0/0.

Il y a donc parallélisme entre le nombre de choroïdites trouvées dans ces villages et leur contamination par la trypanosomiase.

Ce parallélisme existe bien moins quand il s'agit des atrophies optiques. Il y a certainement plus d'atrophies optiques à Tchoho qu'à Péïda, mais l'on comprend mal si ces lésions sont d'origine trypanique, que l'on en trouve 1,4 0/0 dans un village presque indemne de trypanosomiase.

Ajoutons que Tchoho et Péïda sont contaminés par le paludisme à peu près également :

Index d'hématozoaires à Tchoho (portant sur l'examen du sang de toute la population) : 23 0/0 ;

Index à Péïda (dans les mêmes conditions) : 22 0/0.

Pour le pian, les registres de consultations du dispensaire de Lama-Kara et de l'équipe de prospection de Lassa ne montrent pas de différence sensible entre les deux cantons.

Les contaminations par le paludisme et par le pian étant égales

pour les deux villages, ceci peut nous permettre de rejeter une étiologie palustre ou piannique pour les lésions oculaires observées puisque ces dernières prédominent nettement à Tchoho.

CONCLUSIONS

Nous avons rencontré en pays cabrais deux affections oculaires du fond d'œil bien distinctes :

1° des choréïdites accompagnées le plus souvent d'une atrophie optique vraisemblablement secondaire,

2° des atrophies optiques simples.

Les choréïdites d'allure syphilitique, mais qui, comme nous l'avons vu, ne semblent pas devoir être rapportées à la syphilis, se rencontrent chez des sujets trypanosomés ou non.

Les atrophies optiques, quand elles se rencontrent chez des trypanosomés ayant été traités, peuvent être, à défaut de renseignements sur l'état du fond d'œil avant traitement, attribuées à une intoxication par l'arsenic ; mais elles se rencontrent très souvent chez des trypanosomés n'ayant jamais été traités ainsi que chez des sujets non trypanosomés.

C'est dans ces deux derniers cas que se pose le problème de leur étiologie. Ce problème nous avons essayé de le résoudre comme on l'a vu et sans beaucoup de succès.

Mais considérant :

que des atrophies optiques simples peuvent exister chez des sujets n'ayant jamais reçu de traitement arsenical,

que ces lésions sont absolument identiques à celles que produit l'intoxication arsenicale du nerf optique,

que ces lésions sont souvent compatibles avec une acuité visuelle assez élevée et que, par conséquent, seul l'examen du fond d'œil peut toutes les révéler,

la seule conclusion que nous puissions apporter ici est que :

Pour attribuer à l'arsenic l'origine d'une atrophie optique constatée chez un trypanosome traité, il est absolument indispensable qu'un examen du fond d'œil pratiqué avant tout traitement ait révélé l'intégrité absolue de la rétine et du nerf optique.

Ajoutons que cet examen peut être fait rapidement avec un peu d'habitude et qu'il est aisé pour un médecin qui dirige une équipe de prospection d'examiner chaque jour les yeux des malades qui viennent d'être dépistés.

Cet examen permettra d'établir plus tard des statistiques de troubles oculaires qui seront les seules à pouvoir être considérées comme exactes.

A propos d'un cas de lymphangite tropicale.

Par E. MONTESTRUC et CH. BERTRAND.

-LÉONIE O..., métisse de 44 ans, est prise dans la nuit du 5 au 6 avril 1935 de frissons répétés avec fièvre.

Au réveil elle constate que sa cuisse gauche est douloureuse et légèrement rouge. Dans la journée cette tuméfaction s'accuse en même temps que la douleur devient lancinante.

Elle se présente à la visite le 10 avril ; à ce moment, on constate qu'une vaste plaque de lymphangite occupe toute la face antéro-interne de la cuisse à partir de 10 cm. environ au-dessus du genou. Les ganglions inguinaux sont très douloureux et entourés d'une gangue de périadénite particulièrement le ganglion de CLOQUET. Pas de ganglions iliaques. Aucune excoriation des téguments. Aucune poussée de lymphangite dans les antécédents. Quoique la malade ne présente plus de phénomènes généraux, une hémoculture 1 cm³ 5 est pratiquée : négative.

Traitement : application de pommade au collargol suivie de quelques compresses humides et chaudes. Vaccin I. O. D. anti-streptococcique : 1/2 cm³ poursuivi jusqu'au 15, 1 cm³ le 12, le 15.

Peu à peu l'œdème augmente au niveau de la cuisse au tiers supérieur et le 16 avril on a nettement la sensation de fluctuation, celle-ci paraissant avoir son centre au niveau du ganglion de la crosse de la saphène interne.

Incision sous anesthésie locale. Elle donne issue à environ 1/2 verre de pus bien lié.

Ce pus estensemencé sur gélose-ascite et sur bouillon-sérum humain. Au bout de 24 heures, l'examen microscopique de ces cultures montre des germes représentés par du streptocoque à l'état pur sous sa forme habituelle, cocci en chaînettes, GRAM-positif, mais dont les éléments sont groupés régulièrement deux par deux, sous la forme de diplostreptocoques. Ces cultures ont été repiquées sur les mêmes milieux et ont toujours montré les formes habituelles du streptocoque, avec toutefois tendance à prendre la forme de diplostreptocoque. Les milieux sucrés usuels — glucose, saccharose, mannite, maltose — sont attaqués. Le lait est coagulé au bout de 24 heures. Deux lapins inoculés, l'un par voie veineuse, l'autre par voie intra-péritonéale, meurent, le premier le 32^e jour, le second le 12^e jour.

Après cette évacuation, la cicatrisation se fait rapidement, la douleur et la rougeur s'effacent et le 20 avril tous les accidents aigus sont terminés. Il persiste une hypertrophie peu douloureuse des ganglions inguinaux.

La malade est revue le 16 mai. Il ne persiste aucun œdème au niveau de la cuisse. Seuls les ganglions inguinaux sont un peu hypertrophiés et durs.

La publication de cette observation n'a d'autre but que de l'ajouter aux observations publiées par SICÉ (1) en 1927. Sur cinq cas de lymphangite endémique dans le sud de Madagascar, SICÉ a trouvé cinq fois un streptocoque soit pur, soit associé au bacille de YERSIN, tandis qu'il ne pouvait mettre en évidence aucun embryon de filaire. L'auteur concluait en disant qu'il était bien difficile d'admettre le rôle efficient de la filaire dans la production des crises de lymphangite à répétition.

La nature purement filarienne des accidents lymphangitiques a été défendue en France par MARCEL LEGER (2) en particulier et à l'étranger par les auteurs anglais qui ne font jouer qu'un rôle d'agent d'infection secondaire aux agents microbiens pyogènes.

NOC et STÉVENEL (3), à la Martinique, n'ont jamais trouvé de filaires ni dans le sang périphérique des malades prélevé de nuit ou de jour, ni dans les humeurs des régions atteintes de lymphangite. Pareille remarque a été faite par le professeur MARCHOUX (4) également dans le cas de 8 lymphangites à répétition dont un provenait de la Guyane.

NOC faisait justement remarquer à Marcel LEGER que le pourcentage des filariés sains étant plus élevé chez les Guyanais (27,37 o/o) que chez les Martiniquais (5,47 o/o), il n'était pas étonnant que la recherche des filaires à Cayenne, chez des individus atteints de lymphangite ait donné 18 cas positifs sur 18 cas examinés, tandis que cette même recherche pratiquée, à Fort-de-France, chez 8 malades en pleine crise lymphangitique ne permettait de déceler aucun nématode.

Nous avons à nouveau examiné le sang prélevé de nuit de sujets sains et le sang de malades en pleine crise lymphangitique et établi à nouveau l'index filarien pour la Martinique.

(1) A. SICÉ. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1927, t. XX, p. 422.

(2) E. BREMON et M. LEGER. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1917, t. X, p. 896.

(3) NOC et STÉVENEL. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1913, t. VI, p. 663.

(4) E. MARCHOUX. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1913, t. VI, p. 667.

Voici quel a été le résultat de cette enquête :

Sujets sains			Sujets malades			Total général		
Examinés	Parasités	o/o	Examinés	Parasités	o/o	Examinés	Parasités	o/o
108	2	1,85	10	0	0	118	2	1,7

(En 1913, NOC et STÉVENEL, avaient constaté 4 fois sur 73 examens (5,47 o/o) la présence de *microfilaria nocturna* dans le sang périphérique de sujets sains. L'index filarien à la Martinique a donc très sensiblement baissé depuis 1913).

Que conclure ? Trois ordres de faits semblent bien établis. En premier lieu, la présence de microfilaries dans le sang périphérique au moment des crises de lymphangite est très inconstante et, à cet égard, les recherches de MARCHOUX, NOC et STÉVENEL, SICÉ et les nôtres ont été complètement négatives. Enfin, les recherches faites dans le pus des abcès ganglionnaires consécutifs aux poussées lymphangitiques ont permis à de nombreux auteurs d'isoler un streptocoque (il est à noter que dans les 18 cas faisant l'objet de la communication de Marcel LEGER, aucune recherche de ce genre n'a été pratiquée). De plus, la médication antistreptococcique par vaccins ou sérums spécifiques se montre en général très favorable. Dans notre observation, l'administration de vaccin a été trop tardive — cinq jours après le début des accidents — pour pouvoir agir efficacement.

Il semble donc que le rôle efficient dans la production des lymphangites tropicales à répétition soit joué par un agent microbien pyogène, en l'occurrence le streptocoque, la filaire de BANCROFT ne jouant qu'un rôle préparatoire en traumatisant les lymphatiques.

Au sujet des injections intraveineuses d'huiles,

Par V. LABERNADIE.

Comme suite à nos précédentes communications, particulièrement celle du février 1935, je désire simplement signaler à l'attention de nos collègues que MM GAFFIERO et ANDRÉ ont à Pondichéry pratiqué du 31 mai 1934 au 31 mai 1925, 2504 injections intravei-

neuses d'huiles (2.391 d'huile de Chaulmoogra; 80 d'huile de coco; 33 d'huiles diverses).

Ce chiffre ajouté à celui réalisé par nous du 1^{er} septembre 1933 au 15 avril 1934 donne pour ces 21 mois : 4.896 injections, sans le moindre accident.

Rappelons qu'il s'agit d'huiles neutralisées ou d'acidité voisine de 0, condition capitale, pour nous, de l'innocuité de cette voie d'introduction.

Mémoires

La chromothérapie de la lèpre. Etude générale,

Par R. MONTEL.

Au début de ce travail, nous tenons à affirmer qu'il n'est jamais entré dans nos vues de remplacer le traitement chaulmoogrique de la lèpre par la chromothérapie ou même de les comparer entre eux. Ce qui est acquis reste acquis. Le traitement par le chaulmoogra a fait ses preuves et reste le traitement de base de la maladie. La chromothérapie est encore à ses tous premiers débuts; elle n'a pas la prétention de se substituer au traitement classique; elle est encore à l'étude. L'avenir nous dira quelle place lui revient.

Depuis la communication de FÉRON à notre Société en 1933 : « Sur le traitement des poussées lépreuses aiguës par les injections intraveineuses de gonacrine », la question de la chromothérapie de la lèpre était pour nous dans l'air. C'est cette communication qui nous a amené à étudier la gonacrine d'abord puis le bleu de trypan et enfin le bleu de méthylène et les diverses couleurs qui font le sujet de ce travail.

En 1931, MUIR avait signalé les effets heureux des injections intraveineuses de mercurochrome dans les phases aiguës de la lèpre. En 1932, RYLES affirma avoir observé des améliorations très nettes avec le vert brillant. Plus tard MUIR rapporta les résultats intéressants qu'il obtenait avec le bleu de trypan dans la lèpre oculaire. Enfin G.-A. RYRIE, en 1934, étudia, dans une note préliminaire, l'action de certains colorants dans la lèpre. Depuis, MUIR a confirmé les effets intéressants de la fluorescéine dans les poussées lépreuses aiguës. Nous-mêmes avons publié, en février 1935, les résultats de nos premiers essais de traitement par le bleu de méthylène poursuivi pendant le deuxième semestre de 1934 à la Polyclinique municipale de Saïgon. Au cours de l'année 1935, nous avons exposé, dans de nombreuses communications, les résultats que nous avons obtenus avec le bleu de méthylène (V. Index bibliographique).

Dérivés de l'acridine. — La gonacrine, la tryptaflavine ont été utilisées avec des résultats divers. Nos essais personnels, poursuivis en 1933, n'ont pas confirmé l'action utile de ces colorants

qui, par ailleurs, produisent une élévation du taux de l'urée sanguine témoignant d'une action défavorable sur le foie et les reins. Un traitement continu et prolongé paraît contre-indiqué. Nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité d'essayer le méthano-sulfonate de 2,8-diamino-10-méthylacridinium dont l'efficacité serait, paraît-il, supérieure à celle des composés acridiniques courants. La gonacrine peut être utile dans les poussées aiguës de la FERON.

Bleu de trypan. — Nous avons rapidement renoncé à l'usage du bleu de trypan qui, s'il a quelque action sur lésions lépreuses, est capable de produire de la néphrite albuminurique. Cet inconvénient a été signalé par d'autres auteurs qui ont utilisé ce colorant pour des traitements dermatologiques. Il conviendrait de reprendre ces essais pour savoir si l'action nocive sur le rein est due au colorant lui-même ou à des impuretés. G.-A. RYRIE a obtenu de bons résultats dans 37 cas en injectant dans les veines une solution de bleu de trypan à 4 o/o, à des doses variant de 25 cm³ à 75 cm³.

Vert brillant. — Le vert brillant nous a paru peu actif. Les malades le supportent mal. Les doses doivent être très réduites et les sensibilités individuelles varient dans une marge considérable. Le vert brillant donne aux lésions lépreuses une coloration grisâtre, il est électif pour les follicules pileux et chez certains malades traités, nous avons observé la formation de véritables bouchons kératosiques en comédons aux orifices des follicules. Cette particularité peut avoir quelque intérêt; on sait, en effet, que le bacille de HANSEN a lui aussi un tropisme marqué pour les follicules pileux. Nous n'avons pas retenu le vert brillant en raison de sa toxicité et de la difficulté d'apprécier les sensibilités individuelles, défauts qui ne permettaient pas un traitement prolongé et aussi parce que les améliorations obtenues au début s'arrêtaient vite, faisant place à une période de stagnation des symptômes.

Rouge neutre. — Nous employons le rouge neutre R. A. L. SPÉCIA en solution à 1 o/o. Cette couleur est mal supportée par les malades et produit des symptômes d'intoxication : vomissements, anorexie, fièvre. Nous n'avons que très rarement pu dépasser 10 à 12 cm³ en injection intraveineuse tous les deux jours et encore faut-il procéder avec une extrême prudence, commencer par 2 ou 3 cm³ et augmenter progressivement de 1 cm³ par injection en surveillant la sensibilité du patient. Nous n'avons pas observé d'albuminurie. Par ailleurs, nos essais nous ont appris que cette couleur agissait électivement sur les léprides marginées à extension centrifuge (lésions tuberculoïdes?) et les rendait plus sensibles à l'action ultérieure du bleu. Le rouge a aussi la propriété générale de provoquer une réactivation des lésions qui deviennent plus érythé-

mateuses et prennent une tendance à passer à l'état aigu. Cette réactivation acquise, l'action ultérieure du bleu de méthylène est beaucoup plus efficace et rapide qu'avec ce même bleu employé seul. Ces constatations nous ont amené à faire précéder le traitement par le bleu de méthylène chez certains malades, présentant des lésions marginées à extension centrifuge, par une dizaine d'injections réactivantes de rouge neutre. Nous retirons de cette façon de procéder des effets utiles et assez constants.

Bleu de méthylène. — Nous nous sommes arrêtés dans nos essais au bleu de méthylène parce qu'il présente de nombreux avantages et permet un traitement très prolongé : il est très bon marché ; sa toxicité aux doses employées est nulle ; son action ne s'épuise pas comme celle d'autres couleurs ; il met en évidence les plus petites lésions lépreuses invisibles à l'œil nu ; il renforce nettement l'action des traitements chaulmoogriques.

Nous employons une solution de bleu de méthylène R. A. L. SPÉCIA strictement neutre à 1 o/o. La technique et les doses ont été exposées dans nos travaux antérieurs. Nous croyons cependant utile de répéter ici que les solutions doivent être tyndallisées à 80° une heure par jour pendant 3 jours et ne doivent jamais être stérilisées à 120°. Il n'y a aucun inconvénient à augmenter le taux de la solution et on peut employer des solutions à 2 et 3 o/o. Il semble même qu'avec ces concentrations, et à condition d'injecter lentement, on évite en partie les petits incidents immédiats.

Le bleu de méthylène a l'inconvénient de colorer en bleu toutes les lésions lépreuses *infiltrées*. Les malades infiltrés se décolorent très lentement et le meilleur moyen de hâter cette décoloration est encore d'intensifier le traitement et de multiplier les séries d'injections de bleu. Par suite de leur affaissement et de leur désinfiltration sous l'influence du bleu, les lésions prennent, en effet, de moins en moins la couleur. Les lésions guéries ne prennent plus le bleu quelque intense qu'ait été leur coloration au début du traitement. Les lésions non infiltrées, les lésions tuberculoïdes, macules, léprides marginées à extension centrifuge ne prennent pas la couleur ou ne se colorent que d'une façon transitoire. Il semble bien que l'intensité de la coloration est en proportion directe du nombre des bacilles contenus dans les lésions. Ces bacilles, on le sait, existent en quantités innombrables dans les lépromes infiltrés et sont rares ou absents, tout au moins sous leur forme connue classiquement, dans les lésions non infiltrées ou dans les taches, les macules et les léprides marginées à extension centrifuge (lèpre tuberculoïde).

Nos malades indochinois ressentent moins vivement que les Européens cette stigmatisation par le bleu. Ils s'en préoccupent

très peu. La persistance de la coloration constitue cependant, pour certains d'entre eux, un véritable inconvénient.

Nous ne reviendrons pas sur les effets du bleu sur les lésions lépreuses. Nous les avons rapportés longuement dans de nombreuses communications antérieures que l'on trouvera énumérées à l'index bibliographique qui est annexé à ce travail.

Nous insisterons seulement sur ce fait que contrairement à ce qui se passe pour d'autres couleurs (le rouge neutre, l'uranine ou fluorescéine) et pour d'autres substances (la résorcine, l'action du bleu ne s'épuise pas et se continue à mesure que le traitement est poursuivi et pendant les interruptions du traitement. C'est un gros avantage à retenir en faveur du bleu.

Chez les malades porteurs de lésions infiltrées généralement, il arrive que le bleu produise des poussées furonculoïdes, acnéiformes, miliaires, folliculaires avec fièvre et atteinte de l'état général. Nous avons déjà décrit ces poussées dans diverses communications (V. index). Nous les interprétons comme favorables et représentant un processus d'élimination bacillaire. Nous reconnaissons néanmoins qu'elles peuvent offrir quelque danger par atteinte de l'état général chez les lépreux généralisés cachectiques qui évoluent si facilement vers le marasme. Elles peuvent être arrêtées par des interventions diverses : éosinate de césium (NORTAL), solution de lugol modifiée (méthode de FRÉVILLE), carbone animal (méthode de SAINT-JACQUES de Montréal), gluconate de calcium. La plupart du temps, il y a intérêt à les laisser évoluer en surveillant les patients et en intensifiant et prolongeant le traitement par le bleu. Après leur guérison, on a l'agréable surprise de constater une amélioration notable des lésions sous-jacentes. Fait digne de remarque, ces poussées furonculoïdes et folliculaires se produisent exclusivement sur le tégument teint en bleu des lésions infiltrées. Elles respectent les régions de peau saine, ce qui les différencie des poussées normales de la maladie.

L'action du bleu de méthylène sur les lésions lépreuses est d'autant plus nette que ces lésions sont plus récentes et plus actives. Dans les poussées aiguës fébriles, cette action est remarquablement rapide. Dans un certain nombre de cas (cas récents, poussées fébriles, poussées aiguës, sans fièvre, léprides à extension centrifuge) l'action du bleu se manifeste rapidement. Elle est particulièrement évidente en ce qui concerne l'état général et les phénomènes subjectifs : sensation de mieux-être, retour du sommeil et de l'appétit, diminution ou cessation des algies. Mais il faut savoir qu'il existe de nombreux autres cas (lèpres nodulaires lépromes capitonnés à pigmentation bronzée) où l'action du bleu ne devient évidente pour l'observateur qu'après des mois de traitement. Elle

se manifeste par la constitution de plages achromiques à extension centrifuge dans les lépromes en nappes colorés par le bleu et par la formation de liserés cicatriciels centripètes, achromiques, ivoirins à la périphérie des lésions infiltrées.

Il est possible que dans leurs essais de chromothérapie par le bleu, certains expérimentateurs aient rencontré des cas rebelles et abandonné trop prématurément un traitement dont les effets ne leur paraissaient pas manifestes et aient été par là-même amenés à conclure à l'inefficacité de ce traitement. A notre avis, des conclusions ne sont valables qu'après une durée de traitement de six mois au moins.

Dans les cas anciens généralisés, léontiasiques nodulaires, les lépromes capitonnés, les lépromes à pigmentation bronzée, l'amélioration est très lente et il faut des mois de traitement pour l'obtenir. Ce traitement prolongé est du reste fort bien supporté et certains de nos malades, traités maintenant depuis plus d'un an, en sont à leur 4^e, 5^e ou 6^e série d'injections parfaitement tolérées, acceptées sans contraintes et redemandées par eux-mêmes.

Jusqu'à présent, nous n'avons observé qu'une contre-indication formelle au traitement de la lèpre par le bleu de méthylène : les altérations rénales quelles qu'elles soient. Les malades qui présentent des symptômes de néphrite (albuminurie, même à l'état de traces) ou de diminution de la perméabilité rénale, ne doivent pas être traités par le bleu. A cette règle, une seule exception : le bleu pourra être essayé, avec prudence, chez les malades qui présentent de la bacillurie lépreuse permettant de présumer une atteinte spécifique de l'arbre urinaire.

Les insuffisants hépatiques doivent être surveillés de près pendant le traitement. Ils sont particulièrement sensibles à l'action de la couleur et souvent intolérants.

Les grands lépreux généralisés nodulaires avec mutilations doivent aussi être traités avec ménagement. Ces malades évoluent facilement vers la cachexie et le marasme. Il ne faut pas qu'un traitement trop agressif vienne accélérer cette évolution.

D'une façon générale, les doses seront calculées suivant l'état du malade et sa sensibilité au bleu. C'est une question de doigté. L'intervalle entre les injections pourra être le cas échéant augmenté. Les doses utiles sont comprises entre 25 et 40 cm³ tous les deux jours. Ce dosage peut subir de nombreuses modifications. Le traitement peut et doit être longtemps continué. Certains de nos malades reçoivent régulièrement des injections de bleu depuis plus d'un an.

Le bleu de méthylène ne prévient pas les récurrences. Pour cette raison, le traitement doit être continué longtemps après la disparition des lésions.

Le traitement mixte bleu de méthylène et chaulmoogra est plus actif que l'un ou l'autre des deux médicaments employés seul; si l'action du bleu est plus rapide, celle du chaulmoogra paraît plus durable et semble mettre plus sûrement le malade à l'abri des récidives.

Comme tous les traitements, le bleu a ses échecs; les cas généralisés à lésions nodulaires, les lépromes capitonnés sont particulièrement rebelles, bien qu'on obtienne presque toujours une amélioration de l'état général la cessation ou la diminution des algies, la cicatrisation des ulcères et un assouplissement marqué des lésions infiltrées qui se stabilisent et ne s'étendent plus. Ces cas sont encore plus sensibles au traitement que la tuberculose pulmonaire à la période cavitare. Nous avons rencontré, néanmoins un certain nombre de cas (3 o/o) dans lesquels, en dépit d'un traitement prolongé, la marche inéluctable de la maladie n'a subi aucun arrêt, les lésions aucune modification. A ce point de vue, nous croyons utile d'insister sur la nécessité d'un traitement prolongé. Il ne faut pas perdre courage. Dans certains cas, des améliorations sensibles ne se déclanchent qu'après plusieurs mois de traitement par le bleu; il est donc impossible de juger de l'action du traitement si l'on n'a fait qu'une ou deux séries de bleu quelquefois à des doses insuffisantes. Il faut persévérer et l'on aura l'agréable surprise de constater des résultats appréciables dans des cas où l'action semblait nulle au début. Chez certains de nos malades, nous n'avons observé un véritable départ évident de l'amélioration des lésions qu'après six ou huit mois de traitement par le bleu.

Jusqu'à présent, aucun signe ne nous permet de présumer quelle sera l'action du bleu. Elle fut, dans certains cas que nous supposions devoir être rebelles, extraordinairement rapide et dans d'autres, que nous espérions améliorer rapidement, presque nulle ou tout au moins très lente. D'une façon générale, ce sont les lésions nodulaires qui résistent le plus au traitement.

L'action du bleu de méthylène sur le *Mycobacterium leprae* est indiscutable. Elle a été confirmée par divers expérimentateurs. (MARCHOUX et CHORINE, LÉPINE et MARKIANOS).

Le fait que les lésions qui contiennent des quantités innombrables de bacilles (lépromes) prennent intensément le bleu et que celles qui n'en montrent presque jamais (léprides à extension centrifuge, lésions tuberculoïdes, macules et taches) ne prennent pas la couleur, semble en faveur de la prise de cette couleur par le bacille lui-même.

Les modifications que subit le bacille feront l'objet de publications ultérieures, nous ne pouvons y insister ici. Dès à présent, nous pouvons affirmer que les malades traités présentent de nom-

breuses formes d'involution du bacille considérées par de nombreux auteurs comme des formes de désintégration. Bacilles longs, bacilles granuleux, incurvés, émoussés, fragmentés, en chapelet, amas bacillaires représentant des globis modifiés dont l'aspect serait devenu zooglérique et dans lesquels les bacilles, très fragmentés, ayant perdu leur aspect de bâtonnets, semblent noyés dans une substance amorphe qui les entoure. Ces amas bacillaires ont complètement perdu l'apparence de paquet de cigares ou l'aspect hérissé en buisson d'épines qui caractérise les globi habituels. On constate les mêmes modifications de nombre et de forme des bacilles dans les frottis de mucus nasal. La diminution, la raréfaction et la disparition des bacilles dans le mucus nasal marche parallèlement avec la cicatrisation des lésions constatées à l'examen orto-rhino-laryngologique. Au point de vue du nombre des bacilles dans les biopsies, on constate des faits intéressants : au début du traitement les bacilles nous ont paru plus nombreux qu'avant le traitement et ce n'est que très progressivement qu'ils se raréfient. Dans les lésions guéries, qui ne prennent plus le bleu et où ils existaient, innombrables, avant le traitement, on constate leur disparition complète en coïncidence avec la suppression de la faculté de prendre le bleu : les lésions guéries ne se colorent plus quelle que soit l'intensification du traitement par le bleu.

Dans les frottis de pus des lésions de poussées furonculoïdes, acnéiformes et miliaires causées par le bleu et *localisées sur les lésions colorées en bleu*, on constate la présence d'une quantité énorme de bacilles. Tout semble se passer comme si ces poussées correspondaient à une élimination bacillaires. Les bacilles observés dans ces frottis présentent les mêmes apparences de désintégration que nous avons signalée plus haut. On constate, après guérison de la poussée, une amélioration manifeste des lésions sous-jacentes et la formation de nombreuses plaques cicatricielles correspondant aux lésions de poussées.

Mélange bleu-éosine. — A la suite des indications intéressantes données par GORDON RYRIE au sujet de l'action de l'éosine, DOROLLE a eu l'idée de se servir à l'hôpital de Choquan (Cochinchine) où existe un centre d'essais de traitement de la lèpre par le bleu de méthylène, d'une association des deux colorants.

La solution employée, par voie veineuse, est la suivante :

Eosine de l'eau	1 g. 50
Bleu de méthylène	1 g. 50
Eau	100 cm ³

Filtration et tyndallisation trois jours à 80° pendant une heure.
Doses de 5 à 30 cm³ par série.

Les avantages de cette formule sont les suivants :

Action comparable à celle du bleu. Absence à peu près complète de coloration — toxicité inférieure à celle des solutions de bleu pur — la solution tache peu ou pas les mains de l'opérateur.

Nous avons nous-mêmes employé le mélange éosine-bleu de méthylène RAL de la marque Spécia. Nos résultats sont analogues à ceux obtenus avec le bleu. Nous lui reconnaissons les mêmes avantages que ceux déjà signalés par DOROLLE. Nos essais se poursuivent.

Fluorescéine-Uranine (Spécia). — Les essais que nous avons faits avec l'uranine, fluorescéine Spécia en solution à 1 o/o, de 5 à 30 cm³ tous les deux jours, confirment en tous points les résultats signalés par MUIR et par RYRIE. Ils ont été particulièrement frappants dans les cas récents et dans les lésions de poussée. Par contre, nous avons observé que, dans ces cas, l'action de la fluorescéine, qui amène d'abord une régression rapide des lésions, s'épuise vite. Les lésions, très améliorées après une quinzaine d'injections se stabilisent dans cet état, la fluorescéine n'agit plus. Nous avons toujours été obligés de faire suivre ce traitement par un traitement au bleu de méthylène pour obtenir une régression plus complète. Dans les cas anciens nodulaires, infiltrés, la fluorescéine ne nous a pas donné de régressions appréciables ou même comparables à celles que l'on obtient avec le bleu dont l'action bienfaisante ne s'épuise pas. Il n'en reste pas moins acquis que la fluorescéine doit prendre place dans l'arsenal thérapeutique de la lèpre ; aux doses employées, elle n'est pas toxique et donne des améliorations indéniables. Dans un cas de lèpre jeune avec poussée de petits lépromes nodulaires sur la face et les cuisses, la fluorescéine s'est montrée, par son action, très supérieure au bleu.

Résorcine. — Nous faisons figurer cette substance dans cette étude, bien qu'il ne s'agisse pas d'un colorant, en raison de sa parenté chimique avec certaines couleurs : fluorescéine.

Nous avons essayé la résorcine en solution à 1 o/o par voie veineuse. Nous avons pu, sans provoquer de phénomènes toxiques, injecter jusqu'à 1 g. 50 de cette substance en une seule fois. Les injections étaient faites tous les deux jours. Une dizaine de cas ont été traités avec des améliorations subjectives indiscutables. Dans un seul cas récent, nous avons obtenu la disparition complète de lépromes en nappe et de léprides circonscrits à extension centrifuge. Le malade a été cliniquement blanchi. Dans d'autres cas, nous n'avons obtenu que des améliorations partielles sans importance ou des résultats nuls.

En expérimentant la résorcine, notre but était de fixer la part qui revient à cette substance dans l'action de la mixture de Mer-

CADO que nous considérerons comme un des meilleurs médicaments connus de la lèpre. Nos essais montrent que cette part existe et que la mixture de MERCADO ne doit peut-être pas son activité au chaulmoogra seul.

Telles sont très résumées les notions que deux années d'essais de chromothérapie de la lèpre nous ont permis d'établir. Cette méthode conjuguée avec le traitement chaulmoogrique constitue à notre sens un progrès considérable dans la thérapeutique de la maladie de HANSEN. Elle mérite de retenir l'attention de tous les léprologues afin que soient précisées ses indications. Il ne faut pas lui demander plus qu'elle ne peut donner, elle ne guérit pas la lèpre; elle constitue une arme thérapeutique nouvelle et efficace qui ne doit pas être négligée.

Polyclinique municipale de Saïgon.

BIBLIOGRAPHIE

- G. A. RYRIE. — The use of fluorescine in lepra reaction. *Lep. Rev.*, V, 1934, p. 12.
- G. A. RYRIE. — A preliminary report on the action of certain dye in leprosy. *Royal Soc. of trop. Med. and Hyg.*, vol. 27, n° 1, June 1933.
- G. A. RYRIE. — Brilliant green and crystal violet in the treatment of leprosy. *Lep. Rev.*, 4, 1933, p. 113.
- G. A. RYRIE. — The present position of dye therapy of leprosy. *F. F. A. T. M.*, 9^e congrès, Nankin, Chine, 1934.
- G. A. RYRIE, A. GORDON. 1933. — *Internat. Journal of leprosy*, vol. 1, n° 4, p. 460.
- G. R. RÃO. — 1935. *Leprosy Review*, vol. 6, n° 1, janvier 1935.
- A. EMERSON GEORGE and H. ANDERSON HAMILTON. 1934. — *Internat. J. of Leprosy*, vol. 2, n° 3, déc. 1934, pp. 257-283.
- H. ANDERSON HAMILTON. 1934. — *Official report to the university of California*.
- FERON. — Traitement des poussées lépreuses par la Gouaenne. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933.
- H. V. WADE. — Tuberculoid leprosy and its classification. *Transactions of the ninth congress F. E. T. A. M. et International journal of leprosy*.
- NICOLAS. — Bleu de méthylène et lèpre. *Bull. Soc. Pathologie exotique*, 9 janvier 1935.
- BIGOT et LE-VAN-TRIEU. — Trois cas de lèpre traités par la méthode de MONTEL au bleu de méthylène. *Bull. Soc. Medico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 734.
- P. DOROLLE, NGO-QUANG-LY et TRAN-VAN-TAM. — Premiers résultats dans le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène (méthode de M. L. R. MONTEL). *Bull. Soc. medico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934.
- P. DOROLLE et NGO-QUANG-LY. — Lèpre mixte et polynevrite à marche aiguë. Traitement par le bleu de méthylène. guérison rapide de

- la polynévrite. Arrêt et régression de l'évolution lépreuse. *Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, janvier 1933, n° 1.
- P. DOROLLE et NGO-QUANG-LY. — Essais d'emploi dans le traitement de la lèpre d'un composé : bleu de méthylène-éosine. *Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, janvier 1933, n° 1.
- L. H. F. FRÉVILLE. — Recherches expérimentales sur les réactions produites par les injections intraveineuses de bleu de méthylène dans la lèpre. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 615.
- L. H. F. FRÉVILLE. — Note relative à quelques essais d'injections intraveineuses de solution iodo-iodurée dans la lèpre. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 756.
- P. LÉPINE et J. MARKIANOS. — Action directe du bleu de méthylène sur le bacille de HANSEN dans l'organisme humain. *Soc. de Biologie*, 5 janvier 1935.
- E. MARCHOUX et CHORINE. — Action du bleu de méthylène sur les lépro-mes *in vivo*. *Bull. de l'Académie de médecine*, 8 janvier 1935.
- MEDINA GONZALEZ, 1934. — Nota previa sobre un tratamiento nuevo de la lepra. *Actas dermo-syphilographicas, Madrid*, vol. 27, n° 3, décembre 1934.
- AFANADOR A 1934. — Traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. *Bull. Soc. Pathol. exotique*, vol. 27, n° 9, séance, 14 novembre 1934, p. 805.
- M. L. R. MONTEL, 1932. — Quelques considérations sur le traitement de la lèpre. *Bull. de Pathologie exotique*, vol. 25, n° 5, 11 mai 1932.
- M. L. R. MONTEL. — *Prophylaxie et traitement de la lèpre. Les grandes endémies tropicales*, Vigot-frères, Paris, 1933.
- M. L. R. MONTEL. — Un nouveau traitement de la lèpre. *Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, n° 2, février 1934.
- M. L. R. MONTEL. — Un nouveau traitement de la lèpre (notes préliminaires). *Bull. Soc. de Pathologie exotique*, Paris, t. XXVII, 14 mars 1934, n° 3.
- M. L. R. MONTEL. — Un nouveau traitement de la lèpre. *Bull. Soc. franç. Dermatologie et syphiligr.*, Paris, n° 3, mars 1934.
- M. L. R. MONTEL, LE-VAN PHUNG, TRUONG-VAN-QUE, NGUYEN-NGOC-NHUAN. — 2^e note sur le traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, n° 3, mars 1934.
- M. L. R. MONTEL, TRAN-VAN-HANH, NGUYEN-VAN-KHAI, LE-VAN-PHUNG, TRUONG-VAN-QUE et NGUYEN-NGOC-NHUAN. — 3^e note sur les injections intraveineuses du bleu de méthylène dans la lèpre. Posologie, tolérance, technique. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, n° 5, mai 1934.
- M. L. R. MONTEL et TRUONG-VAN-QUE. — Le « Rouge neutre » en injections intraveineuses dans le traitement de la lèpre. *Bull. Soc. de Pathologie exotique*, n° 8, octobre 1934.
- M. L. R. MONTEL et TRUONG-VAN-QUE. — Essais de traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de résorcine. *Bull. Soc. de Pathologie exotique*, n° 3, 13 mars 1935.
- M. L. R. MONTEL. — Traitement de la lèpre par le bleu du méthylène. *Bull. de l'Académie de médecine*, 2. octobre 1934, t. CXII, n° 30.

- M. L. R. MONTEL. — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Far. East. Ass. trop. med. Comptes rendus*, 9^e congrès, Nankin, 1934.
- M. L. R. MONTEL. — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, n° 7, août et septembre 1934.
- M. L. R. MONTEL et TRUONG-VAN-QUE. — Un cas de lèpre à poussées aiguës traité par le bleu de méthylène. Observations et bilan après 153 jours de traitement. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, juillet 1934.
- M. L. R. MONTEL. — Les critères cliniques de l'action des traitements antiléprieux. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1934, p. 559.
- M. L. R. MONTEL. — Les phases de la lèpre. *Revue coloniale de médecine et de chirurgie*, 1933.
- M. L. R. MONTEL. — Les enfants de lèpreux. *Revue coloniale de médecine et de chirurgie*, 1933.
- M. L. R. MONTEL. — Le traitement de la lèpre. *Revue coloniale de médecine et de chirurgie*, n° 63, 15 septembre 1934.
- M. L. R. MONTEL. — La lèpre est-elle spontanément curable ? Une observation de guérison spontanée. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, n° 2, février 1934.
- M. L. R. MONTEL. — Un cas de lèpre revu après un intervalle de 33 ans. Guérison. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, n° 3, mars 1934.
- M. L. R. MONTEL. — Poussées de lépromes furonculoïdes au cours du traitement par le bleu de méthylène. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, n° 1, janvier 1935.
- M. L. R. MONTEL. — Un cas de lèpre trophique et maculeuse traité par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. Bilan après 8 mois de traitement. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, n° 9, novembre 1934.
- M. L. R. MONTEL et collaborateurs. — Observations résumées de 20 cas de lèpre chez des jeunes, traitement par le bleu de méthylène seul ou associé au chaulmoogra. *Bull. Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, mai 1935.

Les sarcoïdes de la lèpre,

Par J. QUÉRANGAL DES ESSARTS et G. LEFROU.

I. — Historique et observations cliniques.

Le terme de sarcoïde créé par KAPOSI a été adopté par BÆCK en 1899 et appliqué depuis à diverses manifestations cutanées dont la principale caractéristique consiste en leur structure histologique très particulière se traduisant par des lésions granulomateuses du

derme constituées par des nodules bien limités de cellules épithélioïdes.

Ces caractères microscopiques se rapportent à un groupe de dermatoses qui se manifestent cliniquement par des nodosités cutanées de formes et de dimensions variées ou par des placards infiltrés de couleur rougeâtre et d'apparence lupoiïde dont l'évolution se fait très lentement vers la régression et la cicatrisation. Ces lésions qui trouvent leur plus haute expression clinique dans la maladie de BESNIER-BÆCK (sarcoïdes cutanées multiples de BÆCK) ne constituent souvent que la localisation dermique d'une affection générale du système réticulo-endothélial dans laquelle les différents organes peuvent présenter des altérations de même structure.

L'étiologie des sarcoïdes est encore discutée. Certains auteurs les considèrent comme relevant d'une granulomatose infectieuse autonome; d'autres, du fait de leur aspect tuberculoïde, comme des formes atypiques de tuberculose; d'autres enfin n'y voient qu'un syndrome anatomo-clinique à l'origine duquel on trouve le plus souvent la tuberculose, la syphilis ou la lèpre mais qui peut aussi bien ressortir à d'autres affections telles que les mycoses, la leishmaniose cutanée ou même à une simple irritation par corps étrangers.

Nous limiterons ce travail à l'étude des lésions de structure sarcoïde rencontrées dans les macules de la lèpre à prédominance nerveuse.

A la Réunion dermatologique de Strasbourg qui a consacré en 1934 (1) une séance spéciale à l'étude des sarcoïdes, M. PAUTRIER (2) a rapporté l'intéressante observation d'un cas de léprose à histologie de sarcoïde dermique. Il s'agissait d'une biopsie prélevée par le docteur STAUB de Léopoldville chez un noir du Bas-Congo qui présentait sur la région cubitale du bras droit un large tubercule infiltrant profondément le derme. La sensibilité était abolie au niveau de la lésion. Le nerf cubital était nettement palpable et l'éminence thénar atrophiée du côté malade. Les recherches du bacille de HANSEN étaient restées négatives. Les lésions décelées à l'examen anatomo-pathologique étaient celles des sarcoïdes dermiques. A cette occasion M. PAUTRIER rappelait que ce cas n'était pas le premier; d'autres observations avaient déjà été publiées par M. SPILLMANN, WATRIN et WEISS, par M. DRACOUIDES et KELEMENIS, par M. VIGNE, FOURNIER et VIDAL; JEANSELME a figuré dans son *Traité de la lèpre* une planche à type de sarcoïde de BÆCK.

On peut s'étonner que la littérature médicale ne comporte pas plus de documents sur cette question puisque les lésions de structure sarcoïdique sont relativement fréquentes dans la lèpre, il y a tout lieu de penser que leur ressemblance avec les tuberculoïdes les ont fait souvent classer dans ce groupe mieux connu.

C'est ainsi que chez 148 lépreux des Antilles, atteints de formes cliniques maculeuses ou papuleuses, pour lesquels des biopsies des lésions avaient été examinées nous avons trouvé dans 11 cas des altérations microscopiques du type sarcoïde.

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION 44. — VOLT..., femme 50 ans.

Présente une quinzaine de petites taches rouge-cuivrée de la taille de pièces de 1 à 5 francs sur le front et les joues et de nombreuses petites papules sur les bras. Lésions complètement anesthésiques. L'éruption daterait seulement de 3 semaines. Mucus nasal : rares HANSEN. Biopsie papule du bras : très nombreux HANSEN.

VERNES-péréthynol : 0 ; albumine : 96 ; globuline : 57 ; sérine : 39 ; S/G : 0,68.

Après 36 injections de colloïdase, on a noté une forte poussée congestive de toutes les lésions, de l'œdème des mains et des pieds, des névralgies. La malade est devenue impotente et disparaît. Elle revient 6 mois après, sans avoir subi aucun traitement pendant ce temps ; les lésions sont cependant très améliorées. La phase de résolution a succédé à la lepra-réaction.

Examen histologique. — Infiltrats nodulaires des couches superficielles du derme formée de nappes de cellules épithélioïdes séparées par des bandes de tissu conjonctif sain. Présence de bacilles de HANSEN. Lésions de lèpre du type sarcoïde.

OBSERVATION 53. — ED..., LAURE, femme de 55 ans.

Présente sur les deux avant-bras une dizaine de petites papules et sur les jambes une éruption discrète de petites macules nummulaires. Ces lésions seraient survenues il y a 18 mois ; elles sont complètement anesthésiques.

Mucus nasal : négatif. Biopsie d'une papule ; très nombreux bacilles de HANSEN. VERNES péréthynol : 0 ; albumine : 115 ; globuline : 86 ; sérine : 29 ; S/G : 0,29.

Examen histologique. — Vastes nodules clairs constitués de cellules épithélioïdes se disposant dans le derme autour des branches vasculaires, des acini sudoripares et des follicules pileux. Quelques cellules géantes multinuclées. Aplasie de l'épiderme et des papilles du derme. Présence de bacilles de HANSEN. Lésions de lèpre du type sarcoïde.

OBSERVATION 60. — LOUIS..., femme de 62 ans.

Présente une seule tache achromique grande comme la paume de la main, à bords serpiginieux, située à la face externe du poignet droit. Tache complètement anesthésique à tous les modes ; biopsie indolore. Cette lésion serait survenue il y a seulement 4 mois en même temps que des fourmillements dans le petit doigt et dans l'annulaire droits.

Mucus nasal : négatif. Biopsie : pas de HANSEN.

VERNES-péréthynol : 27 ; albumine : 78 ; globuline : 56,3 ; sérine : 21 ; S/G : 0,37.

Examen histologique. — Epiderme atrophie ; basale dépigmentée et à plat. Dans les couches superficielles du derme ; on trouve de nombreuses formations nodulaires constituées surtout par des cellules épithé-

liôïdes parmi lesquelles se rencontrent des lymphocytes et des cellules géantes multinucléées. Ces nodules s'orientent autour des capillaires du derme. Pas de bacilles de HANSEN.

Lésions de lèpre du type tuberculoïde et sarcoïde.

OBSERVATION 73. — AUG..., ALEX, femme de 42 ans.

Présente, disséminées sur le visage, une dizaine de petites taches achromiques à contours serpigineux, de la taille de pièces de 0 fr. 50 et de 1 franc. Sur les membres, on trouve une demi-douzaine de taches identiques survenues depuis un an. Pas de renseignements sur la sensibilité (femme assez frustre).

Mucus nasal : négatif. Biopsie : pas de bacilles de HANSEN.

VERNES-péréthynol : 70 ; albumine : 87 ; globuline : 65,4 ; sérine : 21,1 ; S/G : 0,33.

Après une dizaine d'injections de collobiase de chaulmoogra, la malade abandonne le traitement. Elle revient 3 mois après une forte poussée congestive ; les macules du visage sont devenues de grosses papules en formes de macarons. Le mucus nasal reste négatif.

Examen histologique. — Infiltrat du derme en vastes boyaux cellulaires séparés par des bandes de collagène. Cet infiltrat constitué essentiellement par des cellules épithélioïdes comprend aussi de volumineuses cellules géantes. L'épiderme est aplasié ; la basale est rectiligne du fait de la disparition des papilles du derme. Rares bacilles de HANSEN.

Lésions typiques de sarcoïde de la lèpre.

OBSERVATION 107. — LACH..., enfant de 8 ans.

Fils d'un lépreux tubéreux présente sur chaque joue une grande tache hypochromique à bords irréguliers, une sur le menton, deux autres de la taille d'une pièce de 5 francs sur le côté droit du thorax et sur les fesses, de vastes placards hypochromiques à bords circinés. Les nerfs cubitaux sont normaux.

Conservation de la sensibilité au chaud et au froid au niveau des taches mais gaine d'insensibilité complète aux deux avant-bras et aux jambes. Ces lésions seraient survenues il y a un an.

Mucus nasal : négatif. Biopsie d'une tache thoracique : négative.

VERNES-péréthynol : 0 ; Albumine : 85 ; globuline : 50 ; Sérine : 35 S/G : 0,70.

Examen histologique. — Atrophie de l'épiderme et de la couche papillaire du derme. Dans toute l'épaisseur du derme, on trouve de nombreux nodules de formes irrégulières mais nettement limitées par le tissu conjonctif. Ces formations sont surtout constituées de cellules épithélioïdes mais certaines renferment des cellules géantes du type Langhans et des lymphocytes, toutes contiennent des vaisseaux. Absence de bacille de HANSEN.

Lésions de type tuberculoïde et sarcoïde.

OBSERVATION 108. — LAND..., homme 33 ans.

Présente à la face interne du poignet droit, au niveau de l'extrémité inférieure du cubitus, une papule du diamètre d'une pièce de cinquante centimes et deux taches hypochromiques nummulaires sur le dos de la main. Gros cubital droit. Les lésions sont apparues il y a un an. On note une thermo-anesthésie du bord cubital de la main droite.

Mucus nasal : rares HANSEN. Biopsie de la papule : assez nombreux HANSEN.

VERNES-péréthynol : 0 ; albumine : 8g ; globuline : 44,5 ; sérine : 44,5 ; S/G : 1.

Examen histologique. — Epiderme aplasié, dyskératosique. Le derme est envahi de nodules claires, bien limités par du collagène sain. Ces nodules sont formés de nappes de cellules épithélioïdes et lymphoïdes (centrées par des capillaires) certains sont remaniés par de la sclérose.

Rares HANSEN.

Lésions de lèpre à structure sarcoïde.

OBSERVATION 159. — BOH..., fille 14 ans.

Présente à la face externe de la jambe droite un vaste placard à bords surélevés et de teinte claire. Cette lésion aurait débuté il y a sept ans par une petite tache ; elle est actuellement absolument insensible au chaud et au froid.

Mucus nasal : négatif. Biopsie : pas de bacilles de HANSEN.

VERNES-péréthynol : 0.

Examen histologique. — Dans les couches supérieures du derme, on trouve de petits nodules arrondis et clairs centrés par des capillaires et formés de cellules épithélioïdes et de quelques cellules géantes. Ces nodules parfaitement limités par du tissu conjonctif normal ont l'aspect caractéristique des sarcoïdes. Pas de bacilles de HANSEN.

OBSERVATION 167. — CAP..., garçon de 9 ans.

Présente une tache hypochromique entre les deux sourcils de la grandeur d'une pièce de cinq francs, une autre de la taille d'un pois dans la fossette mentonnière et quelques papules sur la tempe droite et la jambe gauche. Toutes ces lésions sont anesthésiques. Les papules seraient survenues il y a deux ans.

Mucus nasal : négatif. Biopsie de la papule du menton : très nombreux bacilles de HANSEN. VERNES-péréthynol : 0.

Examen histologique. — Le derme est occupé dans toute son épaisseur par de grosses traînées d'infiltrat à cellules épithélioïdes et histiocytaïres limitées par de larges bandes conjonctives. L'épiderme est atrophié ; la basale dépigmentée est privée de crêtes épidermiques. Présence de nombreux HANSEN disséminés dans les lésions et en dehors des lésions.

Lépromes à structure de sarcoïde dermique.

OBSERVATION 172. — SIN..., fille de 7 ans 1/2 ; sœur d'une lépreuse.

Présente une tache hypochromique de la taille d'une pièce de deux francs entre les deux sourcils, une seconde identique à la face externe du bras droit, une autre plus petite à la base de la face dorsale de l'index gauche et une quatrième sur la face antérieure de la cuisse gauche. Ces taches seraient apparues il y a six mois. Pas de renseignements sur la sensibilité.

Mucus nasal : négatif. Biopsie d'une macule du bras : pas de HANSEN.

VERNES-péréthynol : 0. S/G : 1.

Examen histologique. — On trouve dans le derme deux nodules clairs parfaitement limités par un épaissement du collagène et ne comprenant que des cellules épithélioïdes et quelques lymphocytes en bordure. L'épiderme est aplasié et dyskératosique. Pas de bacilles de HANSEN. Sarcoïde de la lèpre.

OBSERVATION 191. — LOCT..., fille de 11 ans.

Présente de petites taches hypochromiques sur la face, une autre couvrant la tabatière anatomique de la main droite et une troisième de la grandeur d'une pièce de cinq francs à la face interne de la cuisse gauche. Ces lésions sont complètement anesthésiques. A la main droite la zone d'insensibilité s'étend sur les faces dorsales du pouce et de l'index. La tache de la main est survenue il y a un an; les autres depuis trois mois.

Mucus nasal : négatif. Biopsie d'une tache du poignet : négative.

VERNES-syphilis : 0.

Examen histologique. — Le derme est envahi dans sa partie supérieure par des traînées d'infiltrats à cellules épithélioïdes disposées autour des branches vasculaires. Absence de bacilles de HANSEN.

Lésions à structure de sarcoïde dermique.

OBSERVATION 250. — ZE DE T. . (D^r MONTESTRUC, Fort-de-France).

Créole de 35 ans. présente depuis 6 mois une tache achromique sur la face dorsale du pied droit. Cette lésion complètement insensible au tact, à la piqure et à la température est pour le moment unique de son espèce. Antécédents hanséniens : oncle paternel.

Absence de bacilles de HANSEN dans le mucus nasal et dans la sérosité de la biopsie.

Examen histologique. — Le derme est occupé par des granulomes de type sarcoïde constitués par des cellules épithélioïdes et histiocytaires formant des nodules autour des branches vasculaires et des *acini* sudoripares. Pas de bacilles de HANSEN.

II. — Description histologique des sarcoïdes de la lèpre.

Les lésions rencontrées à l'examen des biopsies cutanées de ces malades se présentent sous le même aspect histologique, aussi nous suffira-t-il d'en donner une description schématique d'ensemble.

Ce qui caractérise ces lésions, c'est la présence dans le derme de granulomes très particuliers constitués de nappes cellulaires nettement limitées. De contours variés mais assez souvent arrondis ou ovalaires, ces infiltrats comprennent surtout des cellules épithélioïdes et en petit nombre des lymphocytes, parfois des plasmocytes et des cellules géantes multinuclées. Ces éléments inclus dans les mailles d'un fin réticulum fibrillaire se disposent en nodules autour des ramifications des artérioles du derme. *Le tissu conjonctif de la peau au sein duquel se sont développées reste remarquablement passif*, il ne présente ni infiltration inflammatoire, ni réaction hyperplasique; la seule modification qu'on y constate d'une façon à peu près constante, quoique à des degrés divers, consiste en la disparition de la couche réticulaire et des formations papillaires du derme qui sont remplacées par une bande fibreuse sur laquelle repose la basale dépourvue de crêtes épidermiques.

Les nodules sarcoïdiques ont une prédilection particulière pour les couches superficielles du derme mais se développent aussi au voisinage des plexus vasculaires des glomérules sudoripares dont ils étouffent les acini par leur prolifération ou par leur transformation scléreuse. Parfois ils entourent les bulbes pileux et même les ramuscules nerveux. Les glandes sébacées sont le plus souvent respectées.

La présence constante de vaisseaux dans ces lésions constitue une de leurs caractéristiques. Dans les nodules élémentaires les cellules s'orientent nettement autour d'un capillaire central ; dans les infiltrats les plus importants on trouve en général plusieurs capillaires qui le plus souvent sont intacts.

L'épiderme accuse dans la plupart des cas des altérations qui dépendent vraisemblablement de l'atrophie des papilles du derme et qui se caractérisent surtout par l'aplasie du corps muqueux de Malpighi et des lésions de dyskératose. Dans les taches achromiques des noirs des cellules génératrices sont en partie dépigmentées.

L'hypoderme est généralement respecté, les lésions ayant peu tendance à envahir le pannicule adipeux.

L'étude cytologique montre que ces granulomes sont essentiellement constitués par des cellules de type épithélioïde de différentes formes. Certaines sont allongées, d'autres polygonales à protoplasma légèrement acidophile et mal limité ; d'autres anguleuses possèdent de fins prolongements. Les noyaux volumineux et ovoïdes sont pauvres en chromatine. A ces éléments dont l'origine histiocyttaire semble probable, s'ajoutent quelques cellules rondes en bordure des nodules. On peut aussi y trouver des cellules géantes multinuclées affectant assez rarement le type LANGHANS. Jamais on y observe de dégénérescence caséuse ou de nécrose cellulaire.

N'ayant étudié ces lésions microscopiques que dans les manifestations cutanées de la lèpre nous ignorons si elles se retrouvent dans les autres organes des malades.

La présence de bacilles de HANSEN y est assez fréquente ; nous avons pu les mettre en évidence dans 5 cas sur 11. Les bacilles quand ils existent sont disséminés dans toute l'épaisseur des coupes aussi bien dans les infiltrats que dans le stroma conjonctif qui les borde, voire même dans l'épiderme. Dans aucun cas nous n'y avons rencontré la disposition « en globi ».

III. — Aspect clinique. Examens bactérioscopiques et sérologiques.

Une vue d'ensemble des résultats des observations peut être présentée sous la forme du tableau suivant :

Observations	Ancienneté des lésions	Hansen	Vernes-pérè-thynol	Age	Forme	S/G
44	3 mois	+ N	0	50 ans.	P	0,68
53	18 mois	+ B	0	56 ans	P	0,29
60	4 mois	négatif	27	62 ans	M	0,37
73	1 an	+ B	70	42 ans	P	0,33
107	1 an	négatif	0	8 ans	M	0,70
108	1 an	+ N	0	35 ans	P	1
159	7 ans	négatif	0	14 ans	M	
167	2 ans	+ B	0	9 ans	P	
172	6 mois	négatif	0	7 ans	M	1
191	1 an	négatif	0	11 ans	M	
250	6 mois	négatif	0	35 ans	M	

Explications : + B : Hansen dans les biopsies.
 + N : Hansen dans le mucus nasal.
 M : forme maculeuse ; P : forme papuleuse.
 S/G : Rapport : Sérine sur Globuline.

Les malades originaires des Antilles étaient tous de race noire plus ou moins métissée.

Sur 11 malades, il y a 6 adultes et 5 enfants le plus jeune de ceux-ci ayant 7 ans, le plus âgé 14 ans. Deux de ces enfants ont des parents atteints de lèpre. Au point de vue de la forme de la maladie, 6 sujets présentent de simples macules hypochromiques, les autres des papules ou des lépromes en petit nombre. Quoique l'appellation de papules ne soit pas courante en léprologie, nous croyons nécessaire de l'employer pour désigner chez nos malades des éléments éruptifs qui correspondent exactement aux descriptions des papules en dermatologie.

L'ancienneté des lésions est très variable; chez un malade elles dataient seulement de trois mois; chez un autre de sept ans. Au niveau des lésions on observe les troubles sensitifs habituels de la lèpre. Trois malades présentaient en plus des zones d'anesthésie rubannées ou segmentaires siégeant aux extrémités des membres supérieurs.

Chez les malades atteints de la forme papuleuse, les bacilles de HANSEN ont toujours pu être décelés dans les biopsies. Dans 4 cas, ils étaient nombreux dans les frottis; dans un cas, ils n'ont été

trouvés que sur les coupes (obs. 73). Deux malades avec biopsie positive (obs. 44 et 108) présentaient aussi des bacilles dans le mucus nasal.

Chez ceux atteints de forme maculeuse il n'a pas été possible de mettre en évidence le bacille malgré des recherches prolongées. Quant au rapport avec la syphilis, il faut noter 2 Vernes à indice pathologique.

Les modifications de l'équilibre protéique, quand elles ont pu être déterminées, ont été celles rencontrées dans la lèpre suivant les travaux de l'un de nous, à savoir une hyperglobulinémie avec inversion ou tendance à l'inversion du quotient albumineux.

En somme, le type sarcoïde des lésions s'est montré indépendant de l'âge, de la forme de la maladie et de l'ancienneté des manifestations. Le facteur syphilis ne paraît pas intervenir comme cause adjuvante.

Contrairement à ce qui a été noté pour les léprides tuberculoïdes, celles de type sarcoïde montrent assez fréquemment (une fois sur deux) des bacilles de HANSEN.

IV. — Diagnostic des Sarcoïdes de la lèpre.

Il comporte deux étapes, d'abord le diagnostic morphologique ou lésionnel et ensuite le diagnostic différentiel.

a) *Diagnostic morphologique du type lésionnel.* — Il n'offre pas, en général, de sérieuses difficultés; c'est du moins l'avis de beaucoup d'auteurs. BÆCK pensait qu'un simple coup d'œil dans le microscope suffisait à reconnaître les lésions. KISSMEYER (4) écrit que les sarcoïdes présentent une anatomie pathologique tellement caractéristique qu'il est presque toujours possible de diagnostiquer l'affection d'après les coupes histologiques.

Les seules lésions qui peuvent prêter à confusion sont les tuberculoïdes. Entre les sarcoïdes et les tuberculoïdes la ressemblance microscopique est souvent très grande. Dans les deux cas il s'agit de granulomes renfermant les mêmes éléments cytologiques et qui correspondent à des réactions parallèles du derme relevant des mêmes facteurs étiologiques. Ces lésions ne sont d'ailleurs pas franchement délimitées; « entre le type lupôide et le type sarcoïde », écrit DARIER (5) « il y a des formes intermédiaires ou de transition tant en clinique qu'au microscope ». C'est donc beaucoup plus par l'agencement des nodules et par des particularités de détail que par des signes tranchés qu'on arrivera à les distinguer.

L'absence d'infiltration lymphocytaire du derme, la rareté relative des lymphocytes et des cellules géantes dans les nodules,

l'absence de nécrose cellulaire ou de dégénérescence caséuse, le peu de tendance à l'organisation folliculaire sont des caractères négatifs des sarcoïdes qui peuvent servir à les différencier des tuberculoïdes.

À vrai dire un diagnostic précis reste souvent impossible et c'est pour cette raison que ces deux types lésionnels ont été longtemps confondus et le sont souvent encore. Dans la lèpre la confusion est de peu d'importance attendu que l'infection hansénienne peut donner lieu aussi bien à des lésions tuberculoïdes que sarcoïdes et que le même malade et parfois dans les mêmes lépreïdes on peut les rencontrer toutes deux ensemble (obs. 60 et 107).

b) *Diagnostic différentiel.* — Il est impossible d'après le seul examen histologique de rapporter à une cause étiologique déterminée les lésions sarcoïdiques observées dans une biopsie cutanée, puisque sous une même structure elles peuvent provenir de diverses origines et que la nature de certaines d'entre elles est encore inconnue. L'interprétation rationnelle de ces lésions doit donc être guidée par les données de l'examen clinique et par les résultats de recherches de laboratoire; elle impose un diagnostic différentiel qui nécessite de passer en revue et d'éliminer les différentes causes qui sont à l'origine des sarcoïdes autres que celles engendrées par la lèpre.

Le premier diagnostic à discuter est celui de la maladie de BESNIER-BECK (sarcoïdes cutanées multiples de BECK). Les travaux récents ont montré qu'il s'agissait non seulement d'une dermatose mais d'une maladie généralisée véritable réticulo-endothéliose qui se manifeste par des lésions cutanées nodulaires s'accompagnant de localisations osseuses, ganglionnaires, viscérales et muqueuses du même type histologique. KISSMEYER (6) considère l'affection comme spécifique en tant qu'entité nosologique et étiologique et la rapproche de la forme osseuse de la lèpre dans laquelle on trouverait selon lui des lésions anatomo-pathologiques de même aspect et aussi les mêmes altérations pseudo-kystiques des phalanges que JUNGUNG et NIELSEN ont décrites dans la maladie de BECK. Pour montrer la ressemblance clinique de ces deux affections, il rapporte la curieuse observation d'un malade qui, présenté au Congrès international de médecine de Paris en 1900, y fut déclaré lépreux par la plupart des congressistes, Beck y compris. Un examen plus approfondi lui montra la vraie nature de la maladie comme celle décrite par lui-même. Plus tard le malade revu par d'éminents cliniciens fut étiqueté de différentes façons; pour les uns, il s'agissait de tuberculides, pour d'autres de dermatose indéterminée, pour d'autres enfin de sarcoïdes.

On ne peut davantage compter sur l'histo-diagnostic pour différencier les deux affections. À ce sujet W. JADASSOHN (7) raconte

que BÖECK lui-même s'était déclaré incapable de distinguer deux coupes, l'une de sarcoïde l'autre d'un cas de lèpre, qu'on lui avait montrées.

En faveur de la parenté de ces maladies, il faut encore citer les curieux résultats thérapeutiques obtenus par SVEND LOMHÖLT (8) qui traita avec succès douze cas de sarcoïdes de BÖECK par l'antiléprol. Il attribue d'ailleurs l'efficacité du produit à son action symptomatique sur le tissu lymphogranulomateux chronique.

Le diagnostic différentiel peut donc être singulièrement difficile entre des affections qui présentent tant de points communs. Chez les malades qui font l'objet de cette étude, en dehors même de la présence du bacille de HANSEN, le diagnostic de lèpre s'imposait du fait des troubles de la sensibilité et de la trophicité et aussi parce que les commémoratifs et la notion d'endémicité locale permettaient de rapporter à cette étiologie les sarcoïdes observées dans leurs biopsies.

Un autre diagnostic à envisager est celui des sarcoïdes tuberculeuses. La ressemblance entre les lésions tuberculoïdes et sarcoïdes devait inciter bien des auteurs à attribuer à ces dernières une origine bacillaire. De nombreux faits semblent plaider en faveur de cette étiologie, ainsi que le rappelle JADASSOHN (9), tels sont les caractères histologiques, puis les recherches bactériologiques qui ont parfois réussi à mettre en évidence le bacille de KOCH et enfin des constatations expérimentales comme celles de l'infection tuberculeuse provoquée de la peau du rat qui se traduit par des lésions du type sarcoïde. Des faits cliniques viennent encore à l'appui de cette conception que défendent JØRGEN SCHACMAN (10) et GOUGEROT (11).

Il serait cependant exagéré de considérer toutes les sarcoïdes comme relevant d'une origine bacillaire directe ou indirecte alors qu'elles ne constituent qu'un syndrome anatomo-clinique constaté dans maintes affections sans rapport avec la tuberculose.

L'absence d'antécédents, la commémoratifs et de signes cliniques de bacillose étaient autant de constatations négatives qui nous permettaient de ne pas retenir cette étiologie qu'on pouvait encore éliminer par la négativité des cultures et des floculations. On ne doit cependant pas oublier que la tuberculose peut coexister avec la lèpre chez le même malade (cas de SCHEFFER et de MARCHOUX), c'est d'ailleurs ce qui a conduit certains auteurs à considérer les tuberculoïdes de la lèpre comme des lésions mixtes, véritables hybrides relevant des deux affections (12).

À côté des sarcoïdes tuberculeuses, il faut étudier les sarcoïdes syphilitiques. Certaines syphilides tertiaires se caractérisent par des infiltrats dermiques à localisation péri-vasculaire formés de cellules

épithélioïdes et lympho-plasmocytaires qui peuvent prendre une structure sarcoïde, tel était le cas dans l'observation publiée par MM. GATÉ et ROUSSET (12). En pays d'endémicité lèpreuse, la discrimination entre les sarcoïdes hanséniennes et spécifiques constitue un problème d'autant plus délicat qu'un certain nombre de lépreux sont en même temps syphilitiques (environ 35 0/0 de l'ensemble de nos malades) et peuvent présenter à la fois des lésions cutanées des deux affections. Aussi l'anatomo-pathologiste sera parfois bien embarrassé pour en faire le diagnostic, puisque l'une comme l'autre, peut être à l'origine des sarcoïdes qu'il observe.

C'est ainsi que chez trois malades examinés au dispensaire de Pointe-à-Pître pour des manifestations cutanées se traduisant par une éruption maculeuse accompagnée de petits troubles nerveux qui incitaient à suspecter une origine hansénienne malgré les recherches négatives du bacille, le diagnostic restait incertain du fait que les réactions sérologiques montraient une syphilis évolutive. A l'examen des biopsies des macules, on constatait des lésions du type sarcoïde qui furent mises sous bénéfice d'inventaire sur le compte de la syphilis du fait de la concomitance de signes marqués d'endo- et péricapillarites et d'une réaction lympho-plasmocytaire qui nous semblaient ressortir davantage de la syphilis que de la lèpre. Dans ces cas, le diagnostic devra s'appuyer non seulement sur les constatations cliniques, sérologiques et histo-pathologiques mais encore sur les résultats d'un traitement d'épreuve. C'est ainsi que chez un de ces malades on a vu disparaître toutes les lésions par l'action d'une cure arsenicale.

Parmi les autres affections susceptibles de se traduire par des sarcoïdes dermiques, il faut signaler la leishmaniose cutanée. MM. NICOLAS et MASSIA (13) ont rapporté l'observation d'un Français habitant la Syrie qui présentait une lésion frontale pour laquelle cliniquement et histologiquement on pouvait faire le diagnostic de sarcoïde, mais que la recherche de *leishmania* a montré être une forme de bouton de Biskra. De même M. DUPONT (14) a publié un cas de leishmaniose cutanée à structure histologique de sarcoïde de BÈCK. Le diagnostic différentiel qui peut se poser dans les contrées où les deux maladies coexistent, sera tranché par la recherche des parasites dans les lésions locales, soit à l'examen direct, soit par cultures et inoculations.

Certains nodules d'enkystement de corps étrangers sous la peau, tels que l'huile, constituent, ainsi que l'a montré M. GOUGEROT (11), de véritables granulomes inflammatoires d'évolution progressive qui, sur des terrains tuberculeux, peuvent prendre le type de sarcoïdes. Leur diagnostic ne présente en général aucune difficulté :

la localisation des lésions et les commémoratifs permettent de les reconnaître aisément.

Les sarcoïdes hypodermiques de DARIER-ROUSSY représentent un syndrome d'origine bacillaire ou syphilitique ou d'autre nature se manifestant par des nodules sous-cutanés qui primitivement développés dans le tissu hypodermique évoluent très lentement vers la surface de la peau. Ils sont faciles à distinguer des sarcoïdes de la lèpre qui au contraire affectent une prédilection élective pour les couches superficielles du derme.

Certaines mycoses cutanées se traduisent par des granulomes, l'aspect tuberculoïde ou sarcoïde dont le diagnostic étiologique repose surtout sur la mise en évidence du parasite. Les lésions qui s'accompagnent d'infiltration inflammatoire diffuse du stroma et qui évoluent vers l'abcédation des nodules se distinguent aisément de celles de la lèpre ou ces deux signes ne se rencontrent pas.

Cette rapide incursion dans le domaine des sarcoïdes nous a montré la multiplicité des causes qui président à leur développement. Elles ne constituent en fait qu'un syndrome anatomo-clinique dépourvu de spécificité étiologique. L'examen histo-pathologique reste donc insuffisant pour déterminer leur véritable origine. Il n'apporte qu'un des éléments du diagnostic qui doit rester subordonné aux résultats des investigations cliniques, bactérioscopiques et sérologiques.

V. — Place des sarcoïdes de la lèpre.

Comme nous l'avons déjà exposé dans le travail *Sur la lèpre tuberculoïde* (15), nous sommes conduits à considérer que les lésions sarcoïdes ne représentent qu'un mode particulier de réaction tissulaire vis-à-vis de l'infection hansénienne. Les lésions lépreuses de la peau se classent en effet en plusieurs types qui ne sont pas nettement tranchés mais au contraire reliés les uns aux autres par des formes intermédiaires. Les lésions microscopiques les plus simples sont celles qui ont été décrites en 1897 par M. DARIER (17) et qui consistent en petits infiltrats cellulaires engainant les ramuscules vasculaires du derme. Les plus évoluées sont celles qui affectent la même structure que le lépromie mais dans lesquelles les bacilles de HANSEN peuvent faire défaut. Entre ces deux extrêmes se place toute une gamme de lésions parmi lesquelles les plus caractéristiques sont les lésions nodulaires, les *lésions des types tuberculoïde et sarcoïde* et les infiltrats diffus. Toutes les transitions possibles rattachent ces types lésionnels qu'on peut rencontrer chez le même malade et parfois dans la même biopsie. On peut donc en

induire qu'il s'agit vraisemblablement de stades évolutifs d'une même lésion dont l'expression dominante est le lépreux.

Quant à leur pathogénie, il faudrait répéter ici ce que nous avons écrit à propos des léprides tuberculoïdes (16) avec cependant cette réserve que la réaction sarcoïde semble plus évolutive du fait de la relative fréquence des bacilles de HANSEN qu'on y rencontre. Par ailleurs, l'évolution pourra être facilement étudiée chez des malades soigneusement suivis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Réunion dermatologique de Strasbourg. *Bull. Soc. fr. de dermatologie et syphiligraphie*, n° 6, juin 1934.
2. PAUTRIER. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, n° 6, 1934, p. 1284.
3. LEFROU et BONNET. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1934, pp. 35-364-491.
4. KISSMEYER. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1278.
5. DARIER. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 999.
6. KISSMEYER. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1327.
7. JADASSOHN. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1296.
8. SVEND LOMHOLT. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1354.
9. JADASSOHN. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1344.
10. J. SCHAUMANN. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1296.
11. GOUGEROT. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1370.
12. GATÉ et ROUSSET. — *Annales des maladies vénériennes*, 1920.
13. NICOLAS et MASSIA. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1295.
14. DUPONT. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1934, p. 1921.
15. DES ESSARTS et LEFROU. — *Bull. Acad. de Méd.*, n° 14, 1934 ; *Revue coloniale de Médecine et chirurgie*, 15 juillet 1934 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, n° 4, 1934.
16. LEFROU et DES ESSARTS. — *Bull. Soc. Path. exot.*, n° 5, 1935.
17. DARIER. — Conférence internationale de la lèpre, 1897.

Au sujet des méthodes de la chimiothérapie expérimentale du paludisme (1),

Par CH. MOCHKOVSKI.

C'est en 1820 que la quinine a été isolée à Paris par PELLETIER et CAVENTOU. Plus d'un siècle s'est écoulé avant que la chimie synthétique ait réussi à créer des corps possédant une action analogue. Ici-même, à l'Institut Pasteur des recherches nombreuses et importantes ont été effectuées qui ont amené à la synthèse de produits particulièrement actifs et à l'élaboration des méthodes de leur évaluation. Ces méthodes ont pu se développer grâce aux travaux fondamentaux sur le paludisme aviaire exécutés par des chercheurs français dont plusieurs sont présents dans cette salle.

(1) Mémoire exposé à la séance sous la forme d'une conférence.

Ce n'est que depuis 5 à 6 ans qu'on a entrepris en Russie (U. R. S. S.) des recherches sur la synthèse des produits antipaludiques et l'évaluation de leur action au laboratoire et en clinique. Dans la présente conférence je me limiterai à vous exposer les principes qui nous ont guidé à l'Institut de médecine tropicale de Moscou dans nos travaux sur l'évaluation de l'action des produits antipaludiques, travaux qui nous ont amené à décrire quelques méthodes mises au point au cours de ces recherches.

Dans l'état actuel de la malariathérapie, on ne peut plus déterminer l'action d'un produit comme antipaludique en général. Il faut toujours spécifier les stades des parasites sensibles à son action et le but pratique qui peut être atteint à l'aide de ce produit. Ce sont justement les succès de la chimiothérapie expérimentale qui ont permis de différencier cette action et de créer un choix de produits dont les uns ou les autres sont employés selon les buts visés par le malariologiste. On a cherché à reproduire une action analogue à celle de la quinine et on a trouvé des corps doués de propriétés nouvelles. Ce sont notamment les produits possédant une action gamotrope qui sont d'une importance particulière pour la lutte contre la propagation de la maladie. Nous définissons comme action gamotrope chaque action capable d'empêcher le développement sexué du parasite soit par destruction des gamétocytes (action gamontocide) soit par l'inhibition de l'exflagellation soit par quelque autre influence empêchant la formation des sporozoïtes (action gamostatique).

L'action schizotrope déterminant les propriétés thérapeutiques d'un corps donné peut aussi être différenciée selon les stades du cycle asexué du parasite qui sont sensibles à cette action. Les recherches exécutées dans notre laboratoire ont démontré que ces stades ne coïncident pas pour les produits différents (quinine, stovarsol, plasmocide = FOURNEAU 710). Une diversité plus grande encore résulte des différences qui existent entre les quatre espèces du paludisme humain dans leur sensibilité à l'action de différents produits.

Pour les raisons indiquées il est impossible de ranger les produits possédant cette action antipaludique d'après une échelle unique. Il est nécessaire plutôt de déterminer quantitativement les différentes propriétés de chaque préparation et d'établir le *profil chimiothérapeutique* (et chimioprophylactique) de chaque corps à étudier. Pour chaque corps nouveau créé par le chimiste l'expérience chimiothérapeutique doit apporter une évaluation quantitative indiquant l'intensité des différentes activités spécifiques. Aussi l'étude chimiothérapeutique des produits antipaludéens ne peut-elle se borner à l'utilisation d'une seule méthode et la valeur de la préparation ne

peut-elle être exprimée par un coefficient chimiothérapeutique unique. Nous tâchons plutôt de déterminer, pour chaque produit, ses *coefficients partiels* indiquant la valeur différentielle du produit.

Pour l'établissement des coefficients partiels, des méthodes appropriées sont nécessaires. Les méthodes actuelles permettent d'étudier l'action schizotrope du produit d'après la technique de RœHL-KIKUTH-GIEMSA et l'action gamontocide par la technique de COLLIER-FOURNEAU. Ces méthodes sont bien connues. Nous nous arrêterons seulement sur les principes généraux qui sont importants du point de vue de la superposabilité des résultats et nous exposerons en même temps les méthodes élaborées dans notre laboratoire.

Le contrôle biologique des produits antipaludiques se fait sur les oiseaux et les singes. Nos recherches ont été limitées aux oiseaux. Les résultats de l'expérience sont superposables seulement si les conditions sont égales, du point de vue du parasite de l'espèce d'oiseau, de la saison, du mode d'administration du médicament et de la technique employée.

PARASITE. — Comme parasite nous utilisons le *Plasmodium relictum* et l'*Hæmoproteus* sp. Le *Plasmodium* est communiqué aux oiseaux par inoculation. L'*Hæmoproteus* se trouve chez nos oiseaux comme infection naturelle. Nous avons pu démontrer que l'*Hæmoproteus* de *Fringilla linaria* et de *Spinus spinus* réagit comme l'*Hæmoproteus* du Padda. Il va sans dire que les résultats obtenus dans les expériences avec les parasites appartenant à des animaux de genres différents ne sont pas superposables.

OISEAUX. — L'espèce d'oiseau utilisée est d'une grande importance pour la technique employée et pour la superposabilité des résultats. La marche de l'infection provoquée par le même parasite varie d'une espèce d'oiseau à l'autre. Diverses espèces peuvent aussi différer dans leur sensibilité à l'action toxique du médicament, ce qui peut influencer la valeur du coefficient chimiothérapeutique. Les oiseaux de l'espèce *Fringilla linaria* passent l'été dans l'extrême nord, ils sont par conséquent exempts d'une infection naturelle à *Plasmodium*. Nos *Fringillas* s'infectent dans 100 0/0 des cas et donnent une infection à marche aiguë amenant toujours la mort. Cette uniformité de la marche de l'infection est indispensable pour la superposabilité des résultats.

*
* *

L'efficacité des corps chimiothérapeutiques variant avec les formes cliniques de l'infection il est de toute nécessité d'utiliser la

même souche de virus et de pratiquer l'inoculation d'une manière garantissant une évolution uniforme de l'infection chez les oiseaux de l'expérience. En général les résultats sont plus exacts lorsque l'infection affecte une marche aiguë, car l'évolution chronique est accompagnée d'oscillations spontanées dans le nombre de parasites, ce qui rend plus difficile l'évaluation de l'efficacité du produit. Des résultats homogènes ne peuvent être obtenus qu'en conservant au laboratoire une sorte de virus dont on maintient le pouvoir infectant à un niveau constant par passages successifs avec la même quantité de sang prélevé à un stade déterminé de l'infection et contenant le même nombre de parasites. L'influence de la quantité de virus sur la marche de l'infection déjà signalée par WASSIELEWSKI et MARKS a été confirmée dans notre laboratoire par SERGUEIEFF sur les *Fringillas*.

Mode d'administration du produit. — Les résultats quantitatifs de l'évaluation d'un produit peuvent varier avec la voie d'introduction. C'est ainsi que GREMSA a trouvé pour l'hydraquinine et l'éthylcupréine une efficacité variant suivant le mode d'introduction buccal ou parentéral. Nous avons pu constater que la dose disflagellante, voir plus loin des produits de la série quinoléinique était toujours plus grande si le médicament est introduit par la voie buccale; en comparaison avec la voie sous-cutanée.

Le moment du traitement par rapport au stade d'évolution du parasite est aussi d'une grande importance. C'est ainsi que LOURIE a constaté des différences très nettes dans l'action de la quinine injectée au matin quand les parasites étaient plus jeunes que l'après-midi. Ces données sont analogues aux résultats de nos recherches qui ont établi la sensibilité inégale de différents stades asexués du *Plasmodium vivax* envers les médicaments antipaludiques. L'influence du délai entre le moment de l'inoculation et le moment du traitement est également très nette ce qui peut être démontré par le tableau suivant.

*
**

Méthode expérimentale.

I. — EVALUATION DES PROPRIÉTÉS SCHIZOTROPES

A. *Dosis retardans* (DR). — Aucun produit ne garantissant la stérilisation complète dans le paludisme aviaire on est forcé d'étudier surtout l'influence des médicaments sur la durée d'incubation et la marche de l'infection. Certains auteurs (RÖHL, KIKUTH, jugent de l'efficacité du produit par l'importance de la dose minima

capable de provoquer un retard d'une durée déterminé dans l'apparition des parasites chez les oiseaux traités en comparaison avec les témoins. Nous désignons cette dose sous le nom de *dosis retardans* (DR). Si la dose est répétée quelques jours de suite, nous la nommons *dosis retardans repetita. n.* (DRRn), *n* indique le nombre des doses pratiquées ou des jours de traitement. D'autres auteurs, comme GIEMSA, comme TATE et VINCENT basent leur appréciation sur la durée de l'incubation maxima qui peut être produite par l'administration du médicament à dose optima ils jugent l'efficacité du produit non par l'importance de la dose mais par la durée du délai maximum qui peut être causé par le médicament administré. Nous avons constaté que la durée de l'incubation n'est pas toujours en fonction directe de l'efficacité du médicament bien qu'une correspondance entre le pouvoir thérapeutique et la durée de l'incubation puisse être établie dans des nombreux cas. On voit par exemple sur le tableau n° 1, que la durée de l'incubation augmente avec la dose

TABLEAU I

Dose journalière en mg. par 20 g. répétée 5 jours de suite	Nombre de jours écoulés jusqu'à l'apparition d'un parasite pour 500 gl. rouges	Moyenne	Délai moyen en comparaison avec les témoins
0,15	5; 5; 5; 6; 6; 6 1/2; 6 1/2	5,71	1,21
0,2	3 1/2; 5; 6; 6; 7; 8; 9; 10	6,81	2,31
0,26	7; 8; 8; 14; 15; 15	11,17	6,67
0,34	6 1/2; 13; 13; 15	11,88	7,38
Témoins	3 1/2; 3 1/2; 4; 5; 5; 6	4,5	—

du même médicament. Cependant ce n'est pas toujours le cas. Notamment si le délai de l'apparition des parasites en comparaison avec les témoins dépasse 15-20 jours sans période aiguë, l'oiseau entre dans la phase latente de l'infection, au cours de laquelle le moment de l'apparition des parasites dans le sang est déterminé par des causes tout à fait accidentelles. Toute proportionnalité entre l'efficacité des préparations et la durée de l'incubation est perdue dans ces cas-ci. Pour ces raisons nous avons adopté pour l'usage courant la DRRn (dose retardante répétée *n* jours consécutifs). La technique de la détermination de cette dose varie pour divers auteurs. Par exemple KIKUTH et TROPP ont proposé d'estimer le délai dans l'évolution de l'infection non pas par le moment de l'apparition des premiers parasites dans le sang, mais par le moment de l'acmé de l'infection.

Il y a aussi des différences dans la littérature quand au moment de la première administration et au mode de l'établissement de la limite du délai.

Après une série des tentatives et d'expériences comparées nous avons adopté la méthode suivante pour l'estimation de la DRR n :

L'administration du médicament a lieu immédiatement après l'inoculation. Ces deux interventions sont exécutées toujours à une heure fixée. L'administration des doses suivantes (5 jours de suite, ce qui définit notre dose DRR5) est faite toujours à la même heure. Ensuite on estime pour chaque oiseau (traités et témoins) le moment où la quantité des parasites a atteint en moyenne 1 pour chaque champ du microscope (approximativement 1 pour 500 globules rouges). Pour chaque dose donnée on estime la moyenne des jours de délai en comparaison avec l'incubation moyenne chez les témoins. La dose minima capable de produire un délai moyen de deux jours est nommée DRR5. Si une dose donne un délai moyen trop court et la dose suivante provoque un délai trop grand, la dose recherchée est estimée par interpolation. Par exemple pour les données présentées sur le tableau II la dose DRR5 est calculée comme 0,18.

b. *Dosis affectans* (DA). — L'évaluation du pouvoir schizotrope d'après le DRR (ou DR) se heurte à une difficulté essentielle. C'est qu'avec les méthodes qui adoptent l'administration du médicament avant que l'infection ait évolué, il est très souvent impossible de prévoir quelle serait la marche de l'infection chez chaque oiseau donné si le médicament ne lui avait été administré. Malgré toutes les précautions prises, la durée de l'incubation peut varier chez les oiseaux du même lot. D'autre part, notre attention a été attirée par les inconvénients que présentent les méthodes déterminant l'index chimiothérapeutique au moyen des doses répétées. Pour ces raisons, nous avons cru nécessaire de voir s'il est possible d'évaluer quantitativement l'efficacité schizotrope en se servant d'une dose unique dans l'essai thérapeutique, c'est-à-dire d'une dose administrée quand l'infection est déjà manifeste.

Voici la méthode que nous avons adoptée. On inocule un certain nombre d'oiseaux par des quantités autant que possible égales de parasites (*Plasmodium relictum*). Lorsque les parasites apparaissent dans le sang périphérique, on choisit les oiseaux à pourcentage d'érythrocytes infectés égal. Les uns sont traités par des doses différentes du produit à essayer, tandis que les autres servent de témoins. Les jours suivants, on continue à compter les parasites et on suit l'influence du traitement sur la courbe de multiplication des parasites, en comparaison avec les témoins. L'activité du produit se manifeste 1° par des changements, dans la marche de la

courbe, ralentissement de la multiplication ou même diminution et disparition temporaire des parasites : 2° par le nombre de jours de survie des oiseaux traités. Parfois la diminution du nombre des parasites chez les oiseaux traités ne se manifeste qu'après une augmentation passagère. Il est possible que le traitement étant plus ou moins rapproché du maximum des méréulations on obtienne des résultats différents quant aux variations du nombre des parasites observées les premiers jours qui suivent ledit traitement. Quant au nombre des jours de survie, il augmente avec la dose, mais jusqu'à une certaine limite. Avec des doses dépassant considérablement les doses liminaires actives, on n'observe plus de rapport entre l'importance de la dose et le nombre de jours de survie. Ce même phénomène a été mentionné à propos de la dose retardante. Dans ce cas, le traitement aboutit à une évolution de l'infection qui diffère énormément de la marche observée dans les cas non traités. Comme nous l'avons déjà dit, l'infection à *Plasmodium relictum* provoque chez *Fringilla linaria* une infection toujours aiguë et mortelle. Le traitement donne la possibilité à l'oiseau de survivre à la première phase de l'infection qui est alors suivie de la phase chronique, cette phase ne pouvant jamais se réaliser chez l'oiseau non traité. Nous avons ici des conditions tout à fait analogues à celles-ci, observées par nous dans la trypanosomiase des animaux de laboratoire.

Nous désignons la dose active minima, exerçant une action appréciable sur le nombre de parasites par les mots de *dosis affectans*. Dans la série des doses déterminées dans l'essai thérapeutique la *dosis affectans* occupe la dernière place au rang des doses décroissantes en quantité et pouvoir actif :

- | | |
|--|---|
| 1. <i>Dosis certe curativa</i> (ERLICH) (DC) . . . | Stérilisation complète de
100 o/o des animaux. |
| 2. <i>Dosis sæpe curativa</i> (VILENIUTH) . . . | Stérilisation d'une grande
partie des animaux. |
| 3. <i>Cleaning dose</i> (PEARCE D. BROWN) . . . | Disparition temporaire
des parasites. |
| <i>Dosis parasitocida</i> (MOCHKOVSKI) (DP) . . . | |
| 4. <i>Dosis affectans</i> (DA) | Diminution provisoire du
nombre des parasites en
augmentation ralentie. |

Pour la détermination de la *dosis affectans*, c'est avant tout la forme clinique de l'infection et le moment du traitement qui ont une importance capitale. L'infection doit être aiguë et entraîner la mort de l'oiseau. D'autre part, l'évolution ne doit pas être suraiguë car, dans ces conditions, l'oiseau meurt avant que l'action du médicament ait le temps de se manifester. Pour la même raison, le traitement doit être appliqué avant que le nombre de parasites soit

devenu trop grand, pas plus que 10 à 15 o/o de globules rouges infectés. Avec notre collaboratrice regrettée, Mme POLAKOVA, nous avons déterminé la *dosis affectans* (DA), pour une série de corps synthétiques. La valeur de DA s'est montrée parallèle à celle de DRR (voir tableau II).

TABLEAU II

Produit	Dosis maxima tolerata mg. par 20 g	Quotient chimiothérapeutique d'après		
		DRR 5	DA	DD
Série : Acridine				
Acricrine = Atébrine = Quinacrine.	4,5	28 ¹¹	18	0
Acridine N 8	3,8	—	19	0
Acridine N 5	4,2	—	12	0
204	17,0	4,25	±	0
205	7,0	8,2	7	0
207	8,0	5,7	3,2	0
208	4,0	3,3	±	0
L-5	6,0	6	4	0
Série : Quinoléine.				
Plasmoquine	0,5	—	16,5	5
Plasmocide = Fourneau 710	0,45	—	11,2	5,6
N 31 = Fourneau 736	0,6	20	9	6
L-4	1,0	12,5	5	1,6

II. EVALUATION DES PROPRIÉTÉS GAMOTROPES

Comme nous venons de le voir, nous distinguons, dans les propriétés gamotropes des produits antipaludiques, l'action gamontocide et l'action gamostatique.

Dosis parasitocida (DP). — L'effet gamontocide est déterminé au laboratoire par la méthode de COLLIER-FOURNEAU basée sur la disparition des gamétocytes de l'*Hæmoproteus* du sang circulant.

L'effet gamostatique, c'est le pouvoir que possèdent certains produits d'empêcher le développement des formes sexuées du parasite dans le moustique. Cette action qui se manifeste bien avant la disparition des gamontes du sang est d'une grande importance épidémiologique. Elle a été démontrée pour la première fois par BARBER et KOMP pour la plasmoquine et par nos collaborateurs JOUKOV et KRASSIKOVA pour le plasmocide.

Dosis disflagellans (DD). — L'évaluation quantitative de l'action gamostatique par l'infection des moustiques demande beaucoup de

temps et de travail. D'autre part l'action gamostatique comprend en principe des actions partielles différentes telle que l'action disflagellante (c'est-à-dire l'inhibition de la production des microgamètes) et l'action nocive qui rend le zygote incapable d'achever son évolution. Par conséquent il était à désirer qu'une analyse détaillée du pouvoir gamostatique soit faite et qu'une méthode plus simple pour l'évaluation de son intensité au laboratoire en résulte. Nous avons commencé par une étude systématique de l'inhibition du processus de l'exflagellation. Nous avons trouvé dans la littérature quelques indications. MANSON-BAHR a communiqué en 1928 un cas où les gamétocytes du *Plasmodium falciparum* ont perdu le pouvoir d'exflagellation après l'administration de plasmochrome. Des observations analogues ont été relatées ensuite par PINTO, JERACE et GIOVANNOLA, BENNAROH, Nous nous sommes proposé d'établir une méthode de laboratoire permettant d'estimer quantitativement le pouvoir disflagellant. La méthode suivante s'est montrée bien appropriée à notre but. On utilise, d'une part, les oiseaux infectés par *Plasmodium relictum* et contenant dans leur sang une quantité appréciable de microgamétocytes et, d'autre part, des oiseaux porteurs de gamétocytes d'*Haemoproteus*. Jusqu'ici nous ne sommes pas parvenu à établir une différence entre le comportement des gamétocytes appartenant aux genres *Plasmodium* et *Haemoproteus* envers les produits à action gamotrope. Il est cependant possible que de telles différences puissent être décelées par une analyse plus minutieuse.

L'observation du phénomène de l'exflagellation a lieu dans du sang citraté, en chambre humide à la température 25°-28°. On s'assure de la constance du phénomène c'est-à-dire de la présence de microgamétocytes mûrs en répétant l'observation deux jours de suite. Le deuxième jour on administre le médicament. Le moment le plus propice pour observer la cessation de l'exflagellation, est situé 18 à 24 heures après le traitement.

Nous désignons la dose minima provoquant l'inhibition de l'exflagellation par les termes de *dosis disflagellans* (DD). Avec nos collaboratrices, Mmes BOUROVA et POLAKOVA, nous avons précisé la DD pour plusieurs produits de la série quinoléinique. Les produits de série acridinique ont toujours donné un résultat négatif (voir tableau II).

*
* *

Détermination des coefficients chimiothérapeutiques. — L'établissement d'un coefficient chimiothérapeutique pour des produits antipludiques n'est pas une chose simple, contrairement à ce qu'on

observe dans la chimiothérapie des trypanosomiases et des spirochètoses. En 1930 encore, GEMSA ne le croyait pas possible à cause de l'impossibilité de trouver la dose curative dans le paludisme aviaire. RÖHL, FOURNEAU et nombre d'autres auteurs ont quand même calculé certains indices permettant la comparaison quantitative de l'efficacité de différentes préparations. Il faut cependant remarquer que les coefficients de ces auteurs ne sont pas identiques. RÖHL et FOURNEAU ont expérimenté sur des parasites de genres différents et ont déterminé des propriétés partielles différentes des produits étudiés. La dose que RÖHL et son successeur KIKUTH mettent au numérateur, c'est la *dosis retardans repetita* d'après notre classification (DRR). Le dénominateur du coefficient de RÖHL représente la dose maxima qu'un oiseau sain tolère dans les mêmes conditions de traitement. Cette dose diffère ainsi de l'unique dose tolérée d'EHRICH. On peut désigner la dose tolérée de RÖHL par *dosis tolerata repetita* (DTR). L'index de RÖHL peut être marqué comme $\frac{DRR6}{DTR6}$ (Le nombre 6 indique la quantité de doses).

TABLEAU III
Système des doses.

1. DT <i>dosis tolerata.</i> 1 a. DTR <i>n dosis tolerata repetita (n fois).</i>	Dose unique maxima tolérée. Dose maxima journalière pouvant être administrée <i>n</i> jours de suite sans danger.
2. DP <i>dosis parasitocida.</i> 2 a. DPR <i>n dosis parasitocida repetita.</i>	Dose unique faisant disparaître les parasites du sang circulant. Ditto, dose répétée.
3. DA <i>dosis affectans.</i>	Dose unique qui ralentit la pullulation des parasites (essai thérapeutique).
4. DR <i>dosis retardans.</i> 4 a. DRR <i>n dosis retardans repetita.</i>	Dose unique retardant l'apparition des parasites dans le sang périphérique (essai simultané). Ditto, dose répétée.
5. DD <i>dosis disflagellans.</i>	Dose unique entraînant l'inhibition de l'exflagellation.

Le coefficient de FOURNEAU présente au numérateur une dose qui pourrait être désignée comme *dosis parasitocida repetita* (DPR) la dose répétée qui provoque une disparition temporaire des para-

sites. Le dénominateur de FOURNEAU c'est la dose unique tolérée. Le coefficient de FOURNEAU est donc $\frac{DPR5}{DT}$. Le choix du dénominateur dans l'index de FOURNEAU nous paraît plus rationnel. En effet, l'indice chimiothérapeutique n'a qu'une valeur relative. Mais, au point de vue technique, il est beaucoup plus commode de déterminer une dose unique qu'une dose répétée, ce qui ne veut pas dire que ces doses soient égales.

Ainsi, nous avons adopté le système suivant de doses déterminées expérimentalement comme épreuve biologique des médicaments antipaludiques.

La détermination des doses, indiquées par rapport aux parasites appartenant aux genres *Plasmodium* (*Proteosoma*) et *Haemoproteus*, permet de porter un jugement sur les propriétés partielles des produits à étudier d'après le schéma suivant :

TABLEAU IV

<i>Plasmodium</i> (<i>Proteosoma</i>)		<i>Haemoproteus</i>	
DR DRR DP DA	} Action schizotrope par rapport au <i>Pl. vivax</i> , <i>malariae</i> .	DR DRR	} Action schizotrope pour <i>Pl. vivax</i> , <i>malariae</i> , et <i>falciparum</i> .
DD		DP, DPR DA DD	
	} Action gamotrope contre toutes les espèces des parasites du paludisme humain		

Remarque. — Les doses DR et DRR par rapport à l'*Haemoproteus* ont une signification tout autre que les DP et DA pour les mêmes parasites. Les dernières (DP et DA) s'adressent aux gamontes du sang périphérique, tandis que DR et DRR indiquent les doses agissant sur les agamontes (Kikuth), la non-apparition des gamontes étant le résultat d'une action schizotrope.

Institut de Médecine Tropicale, Moscou.

BIBLIOGRAPHIE RELATIVE AUX TRAVAUX DE CH. MOCHKOVSKI

- C. MOCHKOVSKI. — Sur les principes d'évaluation chimiothérapeutique des préparations antipaludiques (en russe avec résumé en français). *Med. parasitol.*, vol. III, p. 129, 1934.
- C. MOCHKOVSKI et POLAKOVA. — Sur une méthode d'évaluation chimiothérapeutique des propriétés schizotropes des préparations anti-paludiques. *Ib*, vol. III, p. 395, 1934.

- C. MOCHKOVSKI et BOUROVA. — Sur la méthode de l'étude des propriétés gamotropes des produits antipaludiques. *Id.*, vol. III, p. 445, 1935.
- C. MOCHKOVSKI. — La formule parasitaire, etc. Comm. I. *Id.*, vol. II, 1933, n^{os} 4-5.
- C. MOCHKOVSKI et MESHTSHERINOVA. — La formule parasitaire, etc. Comm. II. *Id.*, vol. II, 1933, n^{os} 4-5.

**Essais comparés de prophylaxie médicamenteuse antipalustre
en région hyperendémique par la præquine,
associée à la quinine ou à la quinacrine,**

Par L. ROBIN et TRUONG-VAN-HUAN.

Des circonstances favorables nous ont permis de faire un essai de prophylaxie médicamenteuse du paludisme sur une collectivité vivant dans la région hyperendémique de l'Indochine méridionale, à l'exclusion de tout autre mode de prévention. Il s'agissait d'un village de la plantation de Quanloi (Société des plantations des Terres-Rouges) occupé depuis août 1933 par un faible contingent de coolies, importés pour la plupart des régions relativement saines du delta tonkinois.

Au début de 1934, un apport important de sujets neufs, venant également du Tonkin et impaludés dans la proportion de 5,7 o/o seulement (contrôle effectué à leur débarquement au Service de l'Immigration), vint porter la population totale du village à 271 sujets. Il n'y avait aucun enfant. Les indisponibilités pour maladie qui s'étaient maintenues d'août à décembre 1933 entre 6,57 et 11,07 o/o chaque jour, augmentent rapidement et progressivement pour atteindre 26,37 o/o en avril et rester à peu près stationnaires jusqu'en août (21,91 o/o) date du début de l'expérience.

Le paludisme représentait au minimum 70 o/o des indisponibilités totales. Les nouveaux coolies constituaient les 8/10^e de la population totale, le restant étant composé de sujets vivant en région hyperendémique depuis plusieurs années donc en partie prémunis contre la malaria.

Aucun travail de prophylaxie antilarvaire même temporaire n'avait été fait dans le cercle de protection antipalustre (1.000 m. de rayon) du village étudié.

CONDITIONS DE L'EXPÉRIENCE

Pendant toute la durée de l'expérimentation il n'y eut aucun apport de sujets neufs, aucune mutation de personnel avec les villages voisins. Les formes graves de paludisme étaient traitées à l'infirmerie de la plantation, puis, après traitement, les sujets étaient renvoyés dans le village.

Aucun travail d'assainissement n'a été fait pendant toute la période d'observation. Les ouvriers ne possédaient pas de moustiquaires. Les gîtes larvaires ont tous été laissés dans leur état primitif. *A. minimus* et *A. jeyporiensis* étaient les deux Anophèles pathogènes, le premier jouant le rôle de beaucoup le plus actif. Ces anophèles ont été capturés à l'état adulte dans les habitations pendant toute la durée de l'expérience, la courbe de fréquence étant maximum en novembre, décembre, janvier, février.

Par suite de l'éloignement de la plantation et de l'absence de personnel spécialisé sur place, l'index sporozoïtique n'a pu malheureusement être établi. Cependant *A. minimus* a été trouvé infecté le 31 janvier 1935 (estomac et glandes salivaires).

Les résultats excellents obtenus par de nombreux expérimentateurs avec la Plasmoquine ou la Quinoplasmine employées à titre prophylactique sur des collectivités (WALACE, LINDBERG, RUSSELL et HOLT; CLEMESHA, BARBER, KLIGLER et MER; BAKER et GILL; KINGSBURY et RUSSELL AMES, MUHLENS, PALADINO, BLONDINI et MARINO-ASSERETO, etc...) nous ont incités à traiter par la Præquine associée au chlorhydrate de Quinine une partie des habitants du village.

Par ailleurs, les travaux de R. SÆSILO, de STRICKLAND et ROY, plaident en faveur de l'Atébrine comme agent de prophylaxie médicamenteuse collective. Ceux de JUNGE (WERNER) paraissant montrer que l'Atébrine n'est pas toxique à la dose de 10 cg. prise chaque jour pendant 4 mois, nous avons adopté la Quinacrine comme médicament préventif pour l'autre partie de la population.

Mais la Quinacrine n'ayant aucune action contre les gamètes de *Pl. falciparum* (hématozoaire le plus fréquent dans le cas particulier), nous l'avons associée à la Præquine, tout en restant en dessous des doses signalées comme toxiques dans l'association des deux médicaments (CHOPRA et WAHED; ORENSTEIN, PATERSON, JUNGE, R. GREEN, GARCIA DE COSA, MUHLENS et FISCHER; SLIWENSKY, etc...).

Le traitement prophylactique adopté a été le suivant pour la période 15 août 1934 au 15 janvier 1935, durée de l'expérience :

La population du village a été divisée en deux lots de 135 sujets.

Le premier lot (lot A) a suivi une cure gaméticide à partir du

15 août 1934 : 2 cg. de Præquine par jour pendant cinq jours, comprimés pris une demi-heure avant le repas du matin. Cette cure gaméticide a été renouvelée tous les deux mois, soit trois fois en tout dans l'expérience.

En même temps et après la cure gaméticide, ce lot A a été soumis à la quination préventive par du chlorhydrate de Quinine en comprimés (0 g. 50 par jour pendant six jours sur sept) pris une demi-heure avant le repas).

Le deuxième lot lot B a suivi les mêmes cures gaméticides que le lot A. En même temps et après ces cures gaméticides, ce lot B a reçu 10 cg. de Quinacrine par jour pendant quatre jours sur sept et cela pendant toute la durée de l'expérience.

La bonne qualité des comprimés employés a été vérifiée au préalable ; en particulier nous nous sommes assurés que les comprimés se délitent bien dans l'eau. Les distributions ont été faites une demi-heure avant le repas du matin. Les coolies étant tous « saigneurs » (1), ils rentraient par équipes de 12 à 15 sujets conduits par un « caï » (2). Ils étaient alors rangés devant leurs seaux à latex avant la livraison de ce dernier, de façon qu'aucun travailleur ne puisse échapper à la distribution.

Chaque coolie ouvrait largement la bouche et le « caï », qui avait déjà absorbé ses comprimés devant son équipe, mettait dans la bouche de chaque sujet la Quinine ou la Quinacrine ou la Præquine. Un coolie suivait le « caï » et donnait à chaque sujet un verre d'eau pour lui permettre d'avaler les comprimés.

Le surveillant de la division et l'assistant européen qui assistaient chaque jour aux opérations de distribution contrôlaient l'absorption des comprimés.

L'un de nous se rendait régulièrement sur place pour veiller à la bonne exécution des prescriptions données.

Les veilles et les lendemains de cure gaméticide, toute la population du village était examinée au point de vue splénique et hématologique. Les gouttes épaisses et les frottis minces de sang étaient examinés à l'Institut Pasteur. Le même examen était répété en outre d'une façon régulière tous les quinze jours. Par ailleurs, pour chaque lot, on tenait chaque jour un compte exact des malades sous les rubriques : paludisme avéré (hospitalisés, indisponibles), maladies diverses (hospitalisés, indisponibles). Les conditions de vie, de travail, de nourriture, de vêtements, de logement et de climat, etc... étaient les mêmes pour toute la population.

(1) Le « saigneur » est l'ouvrier agricole chargé d'inciser l'écorce de l'arbre à caoutchouc pour en obtenir le latex qu'il récolte dans les heures qui suivent.

(2) Le « caï » est un contremaître.

Des analyses d'urine ont été faites sur tous les habitants pour la recherche de l'albumine avant et après l'expérience. L'un de nous contrôlait chaque jour l'apparition des symptômes toxiques chez les sujets soumis aux divers traitements préventifs.

Ne pouvant pas, pour des motifs d'ordre psychologique, laisser une partie de la population de ce village non traitée, nous avons pris comme témoin le village le plus voisin, village non assaini et se trouvant dans un site physiographique analogue à celui du village observé.

Par ailleurs, pour pouvoir apprécier la durée d'efficacité des traitements préventifs essayés, nous avons arrêté toute distribution de médicaments dans les deux lots A et B à partir du 16 janvier 1935 et nous avons poursuivi nos observations jusqu'au 15 mars 1935.

RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE

Les conditions de l'expérimentation étant connues, de même que les modalités des traitements préventifs appliqués, nous exposons ci-dessous les différents résultats obtenus aux points de vue splénique, plasmodique, gamétique, hospitalisations et indisponibilités pour fièvre. Les résultats sont indiqués en pourcentages.

Le nombre des sujets observés dans chaque groupe a oscillé entre 136 et 116 suivant les quinzaines, ces variations étant dues en partie au nombre de malades traités à l'infirmerie, en partie aux nécessités de l'exploitation qui soustrayaient forcément certains sujets à l'examen périodique.

Le signe (—) indique la veille de la cure gaméticide. Le signe (+) indique le lendemain de cette cure. Le signe (o) attire l'attention sur le fait que, par suite du manque de quinacrine sur le marché de Saïgon, l'administration de ce produit a été suspendue du 29 septembre 1934 au 9 octobre 1934 et du 10 novembre au 29 novembre.

Enfin, la date appliquée 15-J rappelle que toute distribution de médicaments a été arrêtée à partir du 15 janvier 1935.

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de sujets examinés à chaque enquête.

a) *Index endémiques*. — Splénique (1^{re} colonne), plasmodique (2^e colonne), gamétique (3^e colonne) pour chaque lot.

Dates	Lot A			Lot B		
14-A (—) .	48,14 (135)	51,47	19,11	49,26 (136)	43,16	17,26
20-A (+) .	47,28 (129)	15,50	2,32	40,00 (135)	8,14	0,74
30-A . . .	43,18 (135)	23,70	3,70	24,40 (127)	7,08	0,00
15-S . . .	35,33 (133)	31,57	6,76	17,32 (127)	10,23	0,00
2-O (o) .	26,98 (126)	19,04	5,55	17,96 (128)	6,25	0,00
17-O (—) .	29,54 (132)	24,24	2,27	13,17 (129)	14,72	0,00
22-O (+) .	32,83 (134)	9,70	0,00	14,50 (131)	6,87	0,00
3-N (o) .	23,30 (133)	15,78	2,25	13,17 (129)	8,52	0,77
17-N (o) .	28,03 (132)	30,39	4,54	15,26 (131)	18,32	0,76
3-D . . .	22,72 (132)	24,48	3,78	8,13 (123)	10,56	0,00

Dates	Lot A			Lot B		
15-D (—) .	21,70 (129)	23,80	5,42	10,15 (128)	10,93	0,00
20-D (+) .	26,51 (132)	15,90	0,75	9,67 (114)	4,83	0,00
30-D . .	17,05 (129)	15,50	0,77	7,03 (128)	4,68	0,78
15-J . .	13,49 (126)	23,01	5,55	6,92 (130)	2,30	0,00
30-J . .	21,87 (128)	54,68	14,06	10,31 (126)	38,09	0,79
15-F . .	29,91 (117)	39,31	6,83	16,94 (118)	43,22	8,47
28-F . .	26,72 (116)	66,37	15,51	22,03 (118)	71,18	7,62
15-M . .	27,58 (116)	65,51	15,47	27,97 (118)	65,98	13,65

Le village témoin (109 adultes) donnait le 6 août 1934 un index splénique de 49,54, en décembre 58,69 et en mars 1935 il était de 41,73 0/0.

Le nombre des personnes examinées a été le même pour les trois index, si l'on excepte toutefois trois femmes enceintes pour lesquelles la recherche de la splénomégalie n'a pas été faite dans le lot B. L'augmentation de l'index plasmodique en février par rapport aux taux initiaux d'août est normal, les mois de recrudescence palustre étant juin-juillet et décembre-janvier-février-mars, comme l'a déjà montré l'un de nous pour la zone hyperendémique de l'Indochine méridionale.

Le village témoin accusait le 6 août 1934 un index plasmodique de 44,03 qui passait de 46,73 en décembre et à 70,00 en mars 1935 et un index gamétique de 24,77 en août, 16,30 en décembre et 18,75 en mars 1935.

b) Hospitalisations (1^{re} colonne) et indisponibilités (2^e colonne) journalières pour paludisme.

	Lot A		Lot B		Témoin	
Juillet	11,80	— 2,50	10,90	— 2,98	5,60	— 1,30
Août	6,53	— 0,70	4,90	— 0,90	6,76	— 0,99
Septembre	3,96	— 0,66	2,83	— 0,75	5,23	— 0,99
Octobre	2,44	— 0,79	1,00	— 0,78	7,36	— 1,03
Novembre	2,87	— 0,51	0,99	— 0,94	8,53	— 1,10
Décembre	1,34	— 0,67	1,14	— 1,06	7,57	— 0,91
Janvier	3,77	— 1,07	2,15	— 0,81	4,99	— 2,04
Février	3,20	— 1,25	6,25	— 1,45	7,91	— 3,56

Le 15 janvier 1935, ce village était considéré comme fournissant le moins d'hospitalisations et d'indisponibilités de toute la plantation.

c) *Signes d'intoxication.* — Dans aucun des deux groupes nous n'avons constaté le moindre signe d'intoxication. Une seule femme a présenté dans le lot B une coloration jaune marquée de la peau. Nous l'avons fait passer dans le lot A.

Dans quatre cas faisant partie du lot B, nous avons noté la présence de traces d'albumine dans les urines avant l'expérience. Après cessation de la prophylaxie médicamenteuse, des analyses montrèrent que l'albumine n'avait pas augmentée et qu'elle disparaissait même complètement certains jours. Il s'agissait d'une albuminurie transitoire légère sans rapport avec le traitement suivi.

d) *Résultats divers.* — L'un de nous a pu constater que le traitement Præquine-Quinacrine a été plus facilement accepté par les travailleurs que l'association Præquine-Quinine. Tout d'abord parce qu'il n'exige que quatre distributions par semaine, qu'il ne cause ensuite aucun bourdonnement d'oreilles.

Les femmes enceintes ont très volontiers suivi le traitement Quina-crine.

Il n'est pas douteux par ailleurs que, pour une Direction d'entreprise agricole, un traitement de quatre jours par semaine est préférable à un traitement journalier, même à efficacité égale. Nous ne parlerons pas de l'augmentation de rendement de la main-d'œuvre qui est difficile à chiffrer mais qui a été un fait reconnu par tous dès que les traitements préventifs ont été appliqués. On ne peut affirmer toutefois qu'elle ait été supérieure dans le lot B comparativement au lot A.

Enfin, l'effet moral produit sur les travailleurs fut indéniable.

e) *Coût des traitements.* — Le 1.000 de comprimés à 1 cg de Præquine valant environ 23 piastres indochinoises, la Quinacrine coûtant 37 piastres indochinoises pour 1.000 comprimés de 10 cg. chaque et le chlorhydrate de Quinine étant estimé à 40 piastres indochinoises le kilogramme, les calculs ont montré que les traitements préventifs employés se sont montés à :

$$\text{Præquine-Quinine} = 423,85$$

$$\text{Præquine-Quinacrine} = 419,25$$

Il faudrait défalquer de ces prix le bénéfice réalisé par l'exploitation puisque le nombre des malades hospitalisés ou indisponibles a diminué dans de très fortes proportions. Il y a donc eu diminution des frais sanitaires à l'hôpital et augmentation du nombre des journées de travail pour ce village. Ceci est encore plus vrai pour le lot B que pour le lot A.

D'après une étude antérieure faite par la plantation, chaque journée d'hospitalisation supprimée fait gagner 1,075 et chaque journée d'indisponibilité supprimée 0,325. Le calcul nous a montré que la prophylaxie médicamenteuse a permis à la Société d'économiser au minimum 800 piastres pour une période de cinq mois et pour 270 sujets.

DÉDUCTIONS PROPHYLACTIQUES

De l'ensemble des résultats précédents et tenant compte des conditions de l'expérience, il semble qu'on puisse établir les déductions suivantes, certaines n'étant valables que pour l'Indochine méridionale.

1° La prophylaxie médicamenteuse bien comprise peut fournir d'excellents résultats en région hyperendémique sur des collectivités sédentaires, à effectif non renouvelé, soumises à une discipline sanitaire stricte et à une surveillance médicale journalière. Il est probable qu'elle donnerait dans les mêmes conditions toute satisfaction pour les collectivités mobiles dans le même type de région.

Étant donné les résultats éphémères obtenus, cette prophylaxie devrait être conçue de façon que la collectivité puisse acquérir l'état de prémunition sans gros risques sanitaires. Comme cette prémunition s'obtient le plus souvent en cinq ans chez l'adulte en région hyperendémique d'Indochine méridionale (comme l'un de nous l'a déjà montré), la prophylaxie médicamenteuse devrait être

poursuivie pendant ce laps de temps, les doses de médicaments employés diminuant progressivement d'année en année au fur et à mesure que la prémunition s'établit.

2° Dans le cas où la collectivité se renouvelle partiellement chaque année, la prophylaxie médicamenteuse devrait se faire d'une façon permanente et à doses constantes, en région hyperendémique. Dans ces conditions, la méthode devient onéreuse et perd de son intérêt; elle peut de plus se révéler dangereuse, les médicaments synthétiques étant toxiques. Elle doit alors logiquement céder la première place à la prophylaxie antilarvaire permanente, seule capable de donner quand elle est bien menée des résultats définitifs durables.

3° Si l'on compare l'efficacité des deux traitements préventifs expérimentés, les résultats obtenus permettent de conclure à la nette supériorité de l'association Praquine-Quinacrine sur l'association Praquine-Quinine, aux doses et pour la durée indiquée.

Étant donné que le coût des deux traitements était sensiblement égal au moment de nos essais, que par ailleurs l'association Praquine-Quinacrine ne s'est pas révélée toxique pour l'homme aux doses indiquées, qu'enfin le nombre de distributions de la Quinacrine a été moindre que celui de la Quinine, nos préférences vont à la prophylaxie médicamenteuse par la Praquine associée à la Quinacrine dans les proportions données.

Toutefois, nous insistons tout particulièrement sur le fait qu'il s'agit là de deux produits réputés comme toxiques et que leur administration ne peut se faire que sur les conseils et sous la surveillance directe et journalière d'un médecin. Comme le dit FARINAUD en parlant de la Quinacrine : « Le médecin a seul qualité pour prescrire et diriger son utilisation en thérapeutique comme en prophylaxie. Les limites assez strictes de sa posologie interdisent de mettre librement ce produit à la disposition d'un public non averti. Agir autrement serait s'exposer aux mêmes mécomptes qui ont trop souvent entravé l'offensive thérapeutique contre les maladies à protozoaires ».

4° Connaissant les caractéristiques de l'incidence de l'endémie palustre dans la région étudiée, considérant l'efficacité de l'association Praquine-Quinacrine et tenant compte de la toxicité de la Praquine, enfin, nous basant sur l'évolution saisonnière de la faune anophélienne pathogène locale, nous pensons que les traitements types suivants pourraient être conseillés en région hyperendémique de l'Indochine méridionale :

Avril-mai-juin. — Quinacrine 10 cg. par jour pendant quatre jours sur sept avec une semaine de repos toutes les cinq semaines.

Juillet-Août. — Pendant la première semaine, une cure Praquine

(2 cg. par jour, pendant cinq jours, puis, à partir de la semaine suivante, Quinacrine distribuée comme en avril-mai-juin.

Septembre-octobre-novembre. — Comme en avril-mai-juin.

Décembre-janvier-février-mars. — Deux cures de Praequine (1^{re} semaine de décembre et 1^{re} semaine de mars) aux mêmes doses que précédemment. Quinacrine comme les autres mois.

Ce traitement n'est valable que pour les collectivités soumises à des réinfections constantes et sujettes à une surveillance sanitaire journalière, sous réserve de vérification de la non-toxicité des produits employés pendant un laps de temps aussi long. Dans le cas où la lutte antilarvaire est menée correctement et efficacement, mais où la collectivité a été fortement impaludée avant l'assainissement du terrain, nous conseillons l'emploi exclusif de la Quinacrine, aux mêmes doses et pendant les trois ou quatre premières années qui suivent l'assainissement, en juillet-août et en décembre-janvier-février-mars, époques des rechutes.

Les doses indiquées ne sont valables que pour les adultes.

CONCLUSIONS

En région d'hyperendémie palustre de l'Indochine méridionale et en dehors de toute autre mesure préventive, la prophylaxie médicamenteuse par l'association Praequine-Quinacrine a donné d'excellents résultats dans le cas d'une collectivité ouvrière récemment impaludée, sédentaire, à effectif non renouvelé, soumise à une discipline sanitaire stricte et à une surveillance médicale journalière étroite.

L'association Praequine-Quinine a donné, toutes conditions étant égales par ailleurs, des résultats nettement inférieurs.

Dans les deux cas, les résultats obtenus ont été éphémères, tous les bénéfices acquis ayant été perdus dans les deux mois qui ont suivi l'arrêt de la prophylaxie. Cette dernière doit donc être permanente jusqu'à l'obtention de l'état de prémunition par la collectivité traitée.

A cet égard, des expériences de plus longue durée sont nécessaires pour voir si l'on peut soumettre sans danger une collectivité à un traitement prophylactique par des produits synthétiques, signalés comme toxiques.

Par ailleurs, il faut bien avouer que les conditions dans lesquelles se trouvait la collectivité étudiée se rencontrent d'une façon exceptionnelle en pratique.

Dans la très grande majorité des cas, ou bien l'effectif se renouvelle constamment et en pareil cas la prophylaxie médicamenteuse devient par trop onéreuse et souvent moins efficace, ou bien la surveillance médicale journalière, étroite, fait défaut et alors

L'emploi des produits synthétiques est à rejeter, en raison de la toxicité de ces médicaments.

Ces conditions imposent logiquement la mise en œuvre de la prophylaxie antilarvaire permanente, qui, si elle est bien conduite, peut seule donner des résultats définitifs, durables.

Il est hors de doute cependant que, dans la plupart des situations, l'association de la prophylaxie médicamenteuse à la prophylaxie antilarvaire donne des résultats plus rapides, surtout quand il s'agit de collectivités impaludées longtemps avant l'assainissement. Mais il ne faut pas perdre de vue que la prophylaxie médicamenteuse ne peut dans ces conditions être considérée que comme une méthode adjuvante de la première et qu'elle doit être limitée au seul emploi de la quinine préventive, chaque fois qu'une surveillance médicale journalière ne peut être exercée.

*Institut Pasteur de Saïgon,
Service antipaludique.*

Etude comparative de trois procédés

destinés au diagnostic sérologique du kala-azar,

Par L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD.

Nous avons depuis deux ans eu recours à trois procédés pour établir le diagnostic de la leishmaniose viscérale. Parmi ces trois procédés le premier ne repose que sur une légère modification apportée à la technique de la formol-opacification, tandis que les deux autres sont des procédés nouveaux dont nous avons été les premiers à préconiser l'emploi. Ces trois procédés ont été employés concurremment pour l'examen de 50 sérums dont 35 étaient des sérums de chiens et 15 des sérums humains, aussi pensons-nous qu'il nous est possible maintenant d'en comparer la valeur et la sensibilité.

*
* *

Tous ceux qui ont employé le procédé de Fox et Mackie (formol-test, formol-opacification, formol-leucogélification) savent quelle difficulté on éprouve parfois pour interpréter les réactions qui demeurent incomplètes et celles qui se produisent tardivement. On ignore, en effet, quelle intensité doit présenter la coloration blanche d'un sérum pour que l'on puisse considérer la réaction comme caractéristique et on ne sait si une opacification retardée

peut encore être tenue pour valable : doit-on, par exemple, affirmer qu'un sujet est atteint de leishmaniose lorsque son sérum perd sa transparence 20, 30 ou 45 minutes après qu'on y ait ajouté le formol ? Pour obtenir des résultats plus précis, nous avons cherché à augmenter la sensibilité du procédé, nous y sommes parvenus en ajoutant au sérum une plus forte quantité de formol, soit non pas 3 gouttes, mais 0 cm³ 5 de formol pour 0 cm³ 5 de sérum.

Par la technique classique, 13 sérums de chiens leishmaniens donnèrent 11 réactions positives, 2 réactions négatives et 1 réaction douteuse. Par la nouvelle technique, 17 sérums de chiens leishmaniens fournirent 17 réactions positives. Le délai nécessaire pour que la réaction se produisit fut noté dans 9 cas où l'ancienne technique fut employée : l'opacification fut observée 1 fois immédiatement après l'adjonction du formol, 3 fois au bout de 5 minutes, 1 fois au bout de 12 minutes, 2 fois au bout de 15 minutes, 1 fois au bout de 20 minutes, 1 fois au bout de 12 heures. Dans 19 cas, où l'on employa la technique nouvelle, la réaction fut immédiate 8 fois et s'observa au bout de 2 minutes 2 fois, au bout de 2 à 5 minutes 4 fois, au bout de 5 à 10 minutes 4 fois, au bout de 15 minutes 1 fois. Les deux techniques furent employées simultanément pour examiner 3 sérums : dans 1 cas les deux procédés donnèrent l'opacification dans les mêmes délais, mais dans les deux autres cas la nouvelle technique fournit des résultats beaucoup plus rapides : pour l'un des sérums, opacification immédiate par le nouveau procédé, opacification au bout de 15 minutes par l'ancien procédé ; pour l'autre sérum opacification en 5 minutes par le nouveau procédé, opacification en 12 minutes par l'ancien procédé.

La nouvelle technique paraît donc plus sensible que l'ancienne. Elle donne souvent une opacification immédiate et détermine presque toujours le blanchissement du sérum en moins de 10 minutes. Ajoutons que lorsque l'on emploie la nouvelle technique, l'opacification du sérum est toujours plus nette et que les cas douteux deviennent très rares.

*
* *

Le procédé de diagnostic que nous avons désigné sous le nom de formol-néostibosane-réaction, consiste à soumettre les sérums leishmaniens à l'action combinée du formol du commerce et d'un composé pentavalent d'antimoine, qui est un *p*-aminophénylstibinate de diéthylamine, préparé par la maison BAYER.

Pour chercher la réaction, on laisse tomber dans 0 cm³ 5 du sérum à examiner 4 gouttes d'une solution à 10 0/0 en eau distillée

de néostibosane (1) et on ajoute immédiatement à ce mélange 0 cm³ 5 de formol du commerce. Il ne se produit pas alors une prise en masse avec opacification du mélange comme on le voit lorsque l'on ajoute le formol pour obtenir la réaction de Fox et MACKIE, Mais on observe la formation de gros flocons d'un blanc grisâtre qui se rassemble en constituant un volumineux précipité cailleboté qui occupe toute la hauteur du liquide contenu dans le tube à hémolyse.

Le procédé a été employé pour examiner les sérums de 17 chiens atteints de leishmaniose certaine (2) : il a donné pour ces 17 animaux, 17 réactions positives. Dans 15 de ces cas, le précipité fut volumineux, tandis que dans 2 autres cas l'opacification se produisit, mais le précipité fut léger. Chez 12 sujets — enfants ou adultes — atteints de kala-azar certain, la réaction fut 11 fois positive et 1 fois négative. Chez le chien comme chez l'homme, la formol-néostibosane-réaction n'a jamais été positive lorsqu'un sérum soumis à l'épreuve provenait d'un animal ou d'un sujet qui n'était pas infecté par la leishmania.

La formol-néostibosane-réaction est beaucoup plus sensible que la réaction obtenue par l'emploi du néostibosane seul. Sur les 17 sérums qui, provenant de chiens atteints de leishmaniose, donnèrent tous une réaction positive par l'action du formol associé au néostibosane, le néostibosane, employé seul, donna 7 réactions positives, 3 réactions légères et 7 réactions négatives.

La formol-néostibosane-réaction est également plus sensible que la formol-opacification. Sur les 17 chiens, atteints de leishmaniose certaine, dont les sérums avaient fourni une réaction positive par le procédé du formol-néostibosane, 12 seulement possédaient un sérum qui prenait un aspect caractéristique par le procédé de Fox et MACKIE.

L'épreuve par le formol-néostibosane est donc une méthode très sensible et très sûre qui doit être préférée à l'épreuve par le néostibosane et à l'épreuve par le formol, qui, toutes deux, peuvent donner des résultats négatifs dans des cas où l'existence d'une infection leishmanienne a été prouvée par la découverte du parasite.

*
* *

(1) La solution à 10 o/o de néostibosane peut se conserver pendant plusieurs mois et est encore utilisable lorsqu'elle a pris une coloration brunâtre. Les solutions d'uréastibamine doivent, au contraire, être préparées peu de temps avant que l'on en fasse usage.

(2) Dans tous ces cas des leishmanias avaient pu être trouvées soit pendant la vie dans le liquide obtenu par la ponction de la rate ou dans les cultures du sang, soit après la mort dans les frottis de la rate, du foie ou de la moelle osseuse.

La réaction séro-sérique est fondée sur l'action qu'exerce un immun-sérum leishmanien sur le sérum d'un sujet ou d'un animal infecté par *Leishmania donovani*. Le mélange de ces deux sérums, fait dans les proportions voulues, fixe l'alexine : on peut donc reconnaître qu'un sujet est atteint de kala-azar en mettant son sérum en présence du sérum d'un lapin hyperimmunisé contre la leishmania (1).

La préparation du sérum réactif de lapin ne présente aucune difficulté. Nous choisissons de préférence un animal pesant de 1.500 à 1.800 g. qui reçoit tous les huit jours dans le cœur une culture abondante de leishmanias. On peut employer soit une culture sur milieu N. N. N. que l'on dilue dans 2 cm³ d'eau physiologique, soit — de préférence — une culture sur milieu N. N. N. « mouillé ». Les injections sont très bien supportées par le lapin ; cependant, si l'on ne veut pas risquer de perdre des animaux au cours de leur immunisation, il est préférable à partir de la 5^e semaine de faire précéder l'injection des cultures d'une désensibilisation faite par les procédés habituels (injection intrapéritonéale ou intravasculaire d'une très faible quantité de la culture une demi-heure avant l'injection intracardiaque. La préparation des lapins est achevée au bout de 3 à 4 mois. Pour s'assurer que le sérum des lapins possède les qualités voulues, on pourrait, comme nous l'avons d'abord conseillé, chercher si ce sérum dévie le complément en présence d'un extrait de leishmanias ; mais nous avons renoncé à ce procédé délicat et compliqué et nous nous contentons maintenant de nous assurer que le sérum des lapins donne la réaction séro-sérique en présence d'un sérum-étalon qui provient d'un chien atteint de leishmaniose certaine, sérum que nous conservons à la glacière en ampoules scellées et qui a pu nous servir pendant plus d'un an. Les lapins hyperimmunisés fournissent pendant deux ans au moins un sérum de bonne qualité qui permet d'obtenir des réactions caractéristiques : l'animal peut subir tous les trois mois environ une saignée partielle et doit être tous les six mois rechargé par l'injection d'une ou de deux cultures de leishmanias ; il est bon, d'ailleurs, après chaque récolte de s'assurer que le sérum du lapin a conservé son activité. L'immun-sérum leishmanien réparti aseptiquement en ampoules peut être conservé à la glacière pendant plus de six mois : aussi

(1) Les recherches que nous avons entreprises, et qui sont encore inachevées, ne nous permettent pas de donner une interprétation immunologique de la réaction séro-sérique. Elle paraît différer de la réaction de Bordet-Gengou et elle ne semble pas due, comme nous l'avions pensé tout d'abord, à l'adsorption de l'alexine par un très faible flocculat que formerait l'immun-sérum au contact du sérum de l'animal infecté.

est-il facile de posséder une provision de sérum-réactif dont on se sert au fur et à mesure des besoins.

La technique de la réaction ne présente aucune difficulté. Dans une série de 9 tubes à hémolyse, chaque tube reçoit 0 cm^3 1 d'alexine au taux du jour, 0 cm^3 1 du sérum suspect inactivé et, sous le même volume de 0 cm^3 1, des dilutions décroissantes en eau physiologique (1 p. 10, 1 p. 100, 1 p. 100.000.000) de sérum du lapin préparé ; on complète les tubes en ajoutant 0 cm^3 2 d'eau physiologique. Les 2 tubes témoins ne contiennent pas le sérum à examiner, mais seulement l'alexine et le sérum du lapin préparé, dilué à 1 p. 100 dans le premier tube et à 1 p. 100 000.000 dans le second tube ; ces tubes sont complétés par l'adjonction de 0 cm^3 3 d'eau physiologique. Les 9 tubes sont laissés pendant 1 h. 30 à l'étuve à 37° , puis on ajoute à chacun d'eux 0 cm^3 1 de sérum antimouton et 0 cm^3 1 de globules de mouton à 5 o/o. Les tubes sont alors remis à l'étuve et les résultats sont lus au bout de 30 minutes. L'hémolyse ne se produit pas lorsque le sérum examiné provient d'un animal ou d'un sujet atteint de leishmaniose ; le plus souvent, d'ailleurs, l'hémolyse ne se produit dans aucun des tubes contenant le sérum leishmanien, même dans ceux où l'immun-sérum a été dilué à 1 p. 10.000.000 ou à 1 p. 100.000.000.

Le procédé, employé pour examiner les sérums de 16 chiens atteints de leishmaniose certaine a donné 16 réactions positives. Employé pour 9 sujets — hommes ou enfants — atteints de kala-azar reconnu par la ponction de la rate, il a donné toujours un résultat positif. Chez les 16 chiens dont le sérum a donné une réaction positive, la fixation de l'alexine s'est faite dans les 9 tubes, c'est-à-dire qu'elle a pu être constatée même dans les tubes qui contenaient l'immun-sérum dilué à 1 p. 100.000.000. Pourtant la fixation fut incomplète 1 fois dans les 9 tubes, 1 fois dans les 6 derniers tubes et 1 fois dans les 3 derniers tubes seulement. Dans les 9 cas de leishmaniose humaine, la fixation de l'alexine se fit 8 fois dans les 9 tubes et 1 fois dans les 3 premiers tubes seulement ; enfin, dans 1 de ces 9 cas, la fixation se montra incomplète dans les 8 derniers tubes. La réaction séro-sérique donne donc des résultats positifs chez tous les sujets et chez tous les chiens atteints de leishmaniose.

Les réactions positives persistent au cours du traitement par les composés organiques d'antimoine ; le même fait peut s'observer après la fin du traitement même si l'amélioration des symptômes est très marquée. Nous avons eu de remarquables exemples de la persistance de la réaction positive chez 2 hommes et 3 chiens dont les sérums, malgré un traitement très bien conduit et assez prolongé, donnaient encore la fixation du complément dans les tubes

qui contenaient la dilution à 1 p. 100.000 du sérum réactif. Il semble donc impossible de se fonder sur les résultats du séro-diagnostic pour décider si le traitement doit être continué ou s'il peut être interrompu.

Si le procédé donne des résultats positifs dans tous les cas où existe une infection leishmanienne, il ne paraît jamais en fournir lorsque le sérum examiné provient d'un sujet sain. D'autre part nous ne connaissons pas encore d'infections non leishmaniennes qui soient susceptibles de déterminer une réaction séro-sérique positive en présence de l'immun-sérum leishmanien.

La sensibilité de la méthode séro-sérique paraît supérieure à celle des deux autres procédés que nous avons étudiés. Sa supériorité sur le procédé de Fox et Mackie est incontestable. Chez 17 chiens atteints de leishmaniose certaine, la méthode séro-sérique ne fut jamais en défaut et la formol-opacification le fut 2 fois. Chez 6 enfants ou adultes atteints de kala-azar, la méthode séro-sérique donna 6 résultats positifs et la formol-opacification 1 résultat positif (1). Le procédé par le formol-néostibosane est un procédé meilleur que la formol-opacification, mais il possède moins de valeur que la méthode séro-sérique : sur les 17 chiens atteints de leishmaniose, le formol-néostibosane donna 16 réactions positives et 1 réaction négative ; sur 6 sujets leishmaniens, le formol-néostibosane donna 5 réactions positives et 1 réaction négative.

Pour que la réaction séro-sérique soit caractéristique et possède toute sa valeur, nous croyons que la fixation de l'alexine doit être complète au moins jusqu'au tube qui contient l'immun-sérum dilué à 1 p. 100 ; d'ailleurs la fixation se produit le plus souvent jusqu'aux tubes qui contiennent les dilutions à 1 p. 10.000.000 à 1 p. 100.000.000. Quant aux cas rares dans lesquels la fixation de l'alexine se fait partiellement dans tous les tubes (2), nous ne croyons pas qu'ils doivent être considérés comme des cas où l'existence de l'infection leishmanienne est démontrée ; le diagnostic de leishmaniose ne sera alors admis que si le procédé par le formol-néostibosane ou si la formol-opacification donnent des résultats positifs.

*
* *

Les méthodes sérologiques que nous proposons ont été employées pour l'examen de 14 chiens suspects et ont permis 11 fois d'établir

(1) La formol-opacification paraît fournir surtout des résultats positifs dans les cas où l'évolution de la leishmaniose est avancée. Si l'opacification du sérum se voit plus souvent chez le chien que chez l'enfant, c'est sans doute parce que l'infection leishmanienne est dépistée plus tôt chez l'homme que chez le chien.

(2) Ces réactions partielles semblent être plus fréquentes lorsqu'on cherche la réaction en se servant du sérum d'un lapin insuffisamment préparé.

le diagnostic de leishaniose, diagnostic qui a été confirmé par l'évolution ultérieure de la maladie. Dans 11 cas le sérum des chiens avait été soumis simultanément aux trois méthodes; dans 2 cas on avait employé la formol-opacification et la méthode séro-sérique; dans 1 cas la méthode par le formol-néostibosane avait été associée à la méthode séro-sérique. D'autre part, les mêmes méthodes ont été employées pour l'examen de 6 sujets, enfants ou hommes, considérés comme pouvant être atteints de kala-azar : 2 fois les méthodes sérologiques permirent de vérifier le bien fondé du diagnostic clinique. Les sérums avaient été dans 4 cas soumis aux méthodes; 1 fois on avait eu recours à la méthode séro-sérique et à la formol-opacification; 1 fois on avait examiné le sérum avec la méthode séro-sérique seule.

Dans tous les cas où l'on dispose d'une quantité suffisante de sérum on devra, nous semble-t-il, employer concurremment les trois méthodes : on ne risquera guère ainsi de méconnaître des cas de leishmaniose. Mais si on ne peut soumettre le sérum qu'à une seule épreuve, quelle est celle des trois méthodes qu'il faut choisir? La méthode séro-sérique nous paraît la plus sûre. Il est facile de préparer des lapins hyperimmunisés surtout si l'on emploie des cultures de leishmania sur milieux N. N. N. mouillés et si l'on a soin de remouiller les milieux après avoir prélevé les cultures : un laboratoire, appelé à établir fréquemment le diagnostic de la leishaniose, pourra en saignant périodiquement les lapins préparés constituer une réserve de sérum-réactif qui sera conservé à la glacière et servira pendant plusieurs mois. La méthode par la formol-néostibosane est moins sûre et moins sensible que la méthode séro-sérique, mais elle doit être préférée à la formol-opacification dont la valeur spécifique est moins grande et dont les résultats sont souvent difficiles à interpréter. Lorsqu'il faudra établir le diagnostic d'un cas de leishmaniose humaine, nous conseillons d'employer la réaction séro-sérique ou à son défaut la formol-néostibosane réaction. Lorsqu'il s'agira de reconnaître la leishmaniose chez le chien, s'il existe des signes cliniques de la maladie et si l'infection est déjà ancienne, la formol-opacification pourra donner des résultats suffisants, mais s'il faut dépister la maladie lorsqu'aucun symptôme ne la révèle encore, il faudra avoir recours à la méthode par la formol-néostibosane ou même quelquefois, s'il s'agit d'un chien de prix, à la méthode séro-sérique (1).

(1) Nous nous sommes contentés dans cette étude de comparer les trois procédés que nous employons depuis le début de nos recherches sur le diagnostic sérologique des leishmanioses. Nous nous sommes volontairement abstenus de parler d'autres procédés classiques, tel que le procédé de l'uréastibamine,

BIBLIOGRAPHIE

- L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD-RICHARD. — Une méthode du diagnostic de la leishmaniose viscérale. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1933, t. CXIII, p. 1489.
- L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD-RICHARD. — Sur le sérodiagnostic de la leishmaniose viscérale. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1934, t. CXV, p. 266.
- L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD-RICHARD. — Diagnostic des infections leishmaniennes par la formol-stibosane-réaction. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1934, t. CXVI, p. 492.
- L. NATTAN-LARRIER, S. NOUGUÈS et L. GRIMARD-RICHARD. — Action de l'ultra-filtration sur certaines réactions des sérums leishmaniens. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1934, t. CXVI, p. 585.
- L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD-RICHARD. — Action de certains composés organiques d'antimoine sur les sérums leishmaniens. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1934, t. CXVI, p. 716.
- L. NATTAN-LARRIER, L. GRIMARD-RICHARD et S. NOUGUÈS. — Action de certains acides organiques sur les sérums leishmaniens. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1934, t. CXVI, p. 802.
- L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD-RICHARD. — Diagnostic des infections leishmaniennes par l'acido-gélification du sérum. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1934, t. CXVI, p. 920.
- L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD-RICHARD. — Culture des *Leishmania* sur le milieu N. N. N. « mouillé ». *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1934, t. XXVII, p. 656.
- L. NATTAN-LARRIER et L. GRIMARD-RICHARD. — Le développement des cultures de *Leishmania infantum* sur milieu N. N. N. « mouillé ». *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1934, t. XXVII, p. 844.

Sur un cas de granulome tropical,

Par P. CARBONI et J. MAUDET.

I. — OBSERVATION CLINIQUE

Le matelot sans spécialité FR. PIERRE, âgé de 21 ans, entre dans le service de Chirurgie de l'Hôpital Maritime de Lorient le 24 novembre 1934. Il provient de l'Hôpital de Port-Louis (Service de vénérologie). Son billet d'évacuation porte le diagnostic : « chancre de la verge, bubon

auxquels nous avons eu rarement recours et nous n'avons pas voulu donner les résultats que nous ont fournis quelques autres procédés (réactions par les acides organiques ou réactions par certains composés d'antimoine) que nous avons proposés.

avec ulcération phagédénique; évacué sur l'Hôpital maritime de Lorient pour traitement chirurgical éventuel ».

A cette date, les lésions présentées par le malade ont un tel caractère de particularité qu'elles ne peuvent manquer de retenir l'attention.

1^o *Lésions inguinales.* — La moitié interne du pli inguinal gauche est occupée et débordée vers le haut par une vaste exulcération atone, à fond surélevé et bourgeonnant, ayant les dimensions d'une paume de main, à contour arrondi, dont les bords sont recouverts par l'exubérance des bourgeons qui comblent toute la surface de l'ulcère, lui donnant l'aspect d'une tumeur molle, de coloration rouge analogue à celle de la viande crue; les bourgeons saignent au moindre contact et sont séparés les uns des autres par de minces sillons à peine visibles, et que l'on explore mieux au stylet mousse qu'à l'inspection directe. Un léger enduit de pus ne parvient pas à masquer la coloration rouge de l'ensemble et dessine à peine, d'un filet jaunâtre, la limite de certains bourgeons. Vers le centre, le stylet s'engage dans un trajet qui mesure environ 2 cm. La lésion est totalement indolente.

2^o *Lésions génitales.* — Le sillon balano-préputial présente une ulcération allongée qui occupe presque toute sa partie dorsale; longue de 3 cm. environ; large de 3 à 4 mm. croûtelleuse, à bords non décollés, ne donnant pas le signe du voilet, elle est superficielle, saignotante, serpigneuse; elle ne s'accompagne d'aucun œdème du prépuce; elle est nettement douloureuse au contact.

L'histoire de la maladie est la suivante :

En juin 1934, se trouvant avec son bâtiment à Fort-de-France (Martinique), le matelot F... est hospitalisé pour adénite inguinale gauche. L'origine vénérienne de cette adénite est établie : F... avoue avoir eu, huit jours avant, des relations sexuelles avec une négresse, — coït qui a été immédiatement suivi d'une « écorchure » de la verge —. Traité pendant une quinzaine de jours à Fort-de-France pour maladie de Nicolas et Favre, le malade raconte qu'au cours de ce traitement s'est développé un chancre du sillon balano-préputial. Rapatrié, il obtient un congé de convalescence de trois mois, au cours desquels le chancre et l'adénite continuent à évoluer.

Le 8 septembre 1934, le malade arrive à l'hôpital de Port-Louis. Il présente alors trois chancres du sillon balanique et une volumineuse adénite inguinale gauche suppurée, qui s'ouvre spontanément le jour même de l'arrivée à l'hôpital.

Toutes les recherches de Laboratoire pratiquées depuis l'entrée à Port-Louis et concernant la syphilis ou le chancre à B. de DUCREY, sont demeurées négatives.

Les traitements institués à Port-Louis depuis plus de deux mois (pansements locaux, novarsénobenzol, intraveineux, Quinby, DMELCOS) non seulement n'ont amené aucune amélioration des lésions, mais n'ont pu s'opposer à leur développement.

En résumé, le malade présente, en novembre 1934, un ensemble de lésions — serpigneuses à la verge, ulcéro-hypertrophiques au pli inguinal gauche —, à début vénérien, et remarquables tant par leurs dimensions et leur aspect clinique, que par le résultat négatif de tous les examens de laboratoire relatifs à la syphilis et au B. de DUCREY, et par l'échec de tous les traitements, locaux ou généraux, spécifiques ou non, institués jusqu'alors.

L'histoire de la maladie, par son caractère colonial, devait nous amener à rechercher la participation possible d'un facteur tropical, soit à l'origine, soit dans l'évolution de cette affection.

II. — RECHERCHES DE LABORATOIRE

Par ordre chronologique, voici la suite des recherches effectuées.

A. *Pendant le séjour de F... à l'hôpital Maritime de Port-Louis.* — Des prélèvements au niveau des lésions préputiales effectués au lit du malade sont adressés au Laboratoire de bactériologie (2-10-34).

Recherche du tréponème de SCHAUDINN : négative.

Recherche du bacille de DUCREY : douteuse.

Du 13 septembre au 26 octobre 1934, la série des réactions sérologiques de la syphilis (réaction de BORDET-WASSERMANN, réactions de VERNE et de MEINICKE) *est pratiquée huit fois*.

Deux fois seulement la réaction de MEINICKE s'est montrée faiblement positive (5-10-34 et 2-11-34) les autres réactions sont restées *constamment négatives*.

B. *Après l'entrée de F... à l'hôpital Maritime de Lorient, le 14-11-34.* — La proximité du malade rend plus faciles les recherches. Tous les examens sont repris et les investigations poussées dans divers sens (mycose, maladie exotique, etc...).

Voici le détail des recherches :

1° Réactions de la syphilis.

Réaction de BORDET-WASSERMANN	} négatives
» VERNE	
» MEINICKE	

2° Réactions d'anaphylaxie.

Réaction d'IDO-REENSTIERNA	} négatives
» de FREI	

3° Recherches directes.

a) Au niveau des ulcérations génitales et inguinales, des prélèvements sont effectués en vue de :

Recherche du tréponème de SCHAUDINN	} négatives
» bacille de DUCREY	

b) Recherche sur la flore microbienne du pus prélevé dans les clapiers de la lésion inguinale.

Coloration GRAM-ZIEHL dilué, flore assez abondante et variée où paraît dominer un diplo-bacille GRAM négatif.

Coloration par le biéosinate de TRIBONDEAU et le biensa :

Polynucléaires sains et dégénérés	75-80 o/o
Macrophages	15-20 o/o
Polynucléaires éosinophiles	2-3 o/o

On note la présence dans le pus d'éléments particuliers :

Ces éléments sont ovalaires ou réniformes ; leur taille est de 5 à 6 μ de long sur 2 μ de large. Ils sont formés d'une capsule éosinophile et d'un ou de deux bâtonnets centraux prenant les couleurs basiques, tantôt

droits, et en prolongement l'un de l'autre, tantôt légèrement incurvés ou punctiformes. Il sont *le plus souvent inclus dans des macrophages* soit en paquets serrés de 20 à 30, occupant la plus grande partie du protoplasma, soit en plus petit nombre.

Ces éléments se rencontrent aussi dans des polynucléaires ou extracellulaires, par groupes de 3 ou 4 ou isolés. Dans d'autres cellules et plus fréquemment dans des macrophages altérés et à protoplasma vacuolaire, on trouve des éléments diplo-bacillaires de 2 μ environ sans capsule ou avec un rudiment de capsule. Ils sont alors colorés en rouge.

Cette disposition d'éléments bourrés dans des macrophages rappelle celle des leishmanias, mais la forme des bâtonnets et l'aspect morphologique après coloration permet d'éliminer cette hypothèse. Elle peut faire penser à des spores de champignon du genre sporotrichum, cryptococcus ou autre. Mais cet aspect se rapproche surtout de celui de *bacilles encapsulés*, du type du b. du rhino-sclérome.

4° *Cultures* : à partir du même pus de la lésion inguinale.

a) sur milieux usuels :

gélose inclinée	} culture négative après
bouillon	

b) en anaérobiose, culture négative.

(A noter que depuis longtemps la plaie est pansée par des antiseptiques divers qui ont pu détruire la flore microbiennne banale).

c) sur gélose-sang à 37°, pas de culture de bacille de DUCREY.

d) Sur milieu NNN à 20°, culture négative (permet d'éliminer définitivement les leishmanias).

c) *Sur gélose SABOURAUD.*

Après 4 ou 5 jours, apparition d'une culture blanche, visqueuse, rapidement luxuriante. L'aspect morphologique après coloration au GRAM-ZIEHL est le suivant :

Culture pure d'un germe encapsulé, paraissant, dans la culture jeune, englobé dans des logettes jointives et réunies par des filaments : *bâtonnets centraux GRAM positif, capsules GRAM-négatif.*

Aspect se rapprochant en somme de celui du germe intracellulaire vu à l'examen direct.

Dans la culture plus âgée la forme encapsulée cède le pas à la forme coco-bacillaire.

Dans la culture ancienne, l'aspect est polymorphe, la forme diplo-bacillaire domine et l'on voit de nombreuses formes flexueuses.

A noter que dans les formes coco-bacillaires, l'ébauche du bâtonnet central subsiste sous l'aspect d'un point bleu (GRAM-positif) au centre du corps rouge du bacille.

Dans aucune culture, nous ne mettons en évidence spores ou mycélium et bien que l'aspect du germe dans la culture jeune nous ait un instant aiguillé vers cette voie, nous éliminons définitivement la nature mycosique du parasite.

5° *Identification.* — Nous nous trouvons donc en présence d'un germe dont les caractères sont les suivants :

A l'examen direct. — Bacille encapsulé, bien coloré par les colorants du type ROMANOWSKI, présentant la morphologie du b. du rhino-sclérome et groupé comme lui en amas intracellulaires. Formes sans capsule, diplo-bacillaire, intracellulaire ou libres.

Après culture. — Première culture difficile sur les milieux usuels, riche et facile sur gélose SABOURAUD.

Caractère morphologique : germe capsulé, puis prenant rapidement, dans les cultures plus âgées, la forme cocco-bacillaire et surtout la forme diplo-bacillaire.

Se colore alors par les colorants usuels (GRAM-négatif) mais moins intensément que par le biéosimate de TRIBONDEAU. Immobile (mouvement brownien seulement).

Par cet ensemble de caractères, se rattache nettement à la famille du pneumo-bacille de FRIEDLANDER et du b. du rhino-sclérome et nous poursuivons l'identification dans ce sens.

A partir de la culture sur gélose SABOURAUD : le germe est repiqué sur divers milieux où il pousse facilement et abondamment :

a) *Milieux usuels :*

Gélose inclinée : culture épaisse, visqueuse, luxuriante.

Bouillon ordinaire : apparition en 24 heures d'un trouble, le bouillon devient rapidement trouble et visqueux. Odeur légèrement fétide.

Lait : coagulation rapide.

b) *Propriétés bio chimiques.*

Milieux sucrés tournesolés :

1. Gélose glucosée tournesolée : virage avec dégagement de gaz.

2. Gélose lactosée tournesolée : virage avec dégagement de gaz.

3. Gélose maltosée tournesolée : virage avec dégagement de gaz.

4. Gélose lévulosée tournesolée : virage avec dégagement de gaz.

5. Gélose saccharosée tournesolée : virage avec dégagement de gaz.

6. Gélose mannitée tournesolée : virage avec dégagement de gaz.

7. Gélose dulcitée tournesolée : ni virage, ni gaz.

8. Gélose glycinée tournesolée : virage, pas de gaz.

Dans les milieux sucrés où s'est produit le virage (tous à l'exception de la gélose dulcitée tournesolée) le phénomène du *caméléonnage* apparaît au bout de 3 à 4 jours et le milieu repasse au bleu franc.

Lait tournesolé, virage faible au lilas.

c) *Propriétés protéolytiques.*

Gélatine, pas de liquéfaction.

Sérum coagulé, culture abondante, pas de liquéfaction.

d) *Propriétés réductrices.*

Tube B. glucosé. Virage au jaune canari avec abondant dégagement de gaz.

Gélose au plomb. Il se produit un léger noircissement du milieu.

e) *Recherche de l'indol.* — Par la méthode de SALKOWSKI, pas de production ou très faible production d'indol.

COMPLÉMENT D'IDENTIFICATION PAR LA RECHERCHE DES PROPRIÉTÉS
DU SÉRUM DU MALADE

Réaction de fixation du complément :

1° En présence d'une source certaine de pneumo-bacille de FRIEDLANDER, le complément du serum est fixé : la réaction effectuée par les soins du docteur DEMANCHE, Chef du laboratoire Central de l'Hôpital Cochin est nettement positive.

2° Le sérum est mis en présence d'une souche du bacille du rhino-sclérome :

Réaction de fixation du complément, nettement positive.

Rôle et action pathogènes du germe isolé.

A. Rôle pathogène. — Nous cherchons à mettre en évidence le rôle pathogène du germe dans l'affection en cause :

1° Par la recherche des propriétés agglutinantes du sérum sur le germe isolé.

Tant entre nos mains, qu'entre celles du docteur DEMANCHE, la réaction d'agglutination du sérum sur le germe isolé reste négative.

2° Par la réaction de fixation du complément.

Le sérum du malade est mis en présence du germe isolé par nos cultures.

La réaction de fixation du complément est nettement positive.

Des réactions témoins sont effectuées :

Sérum syphilitique en présence du germe isolé. Réaction négative.

Sérum non syphilitique en présence du germe isolé. Réaction négative.

B. Action pathogène expérimentale. — Inoculation au cobaye (par voie sous-cutanée).

Au bout de quelques jours, un abcès se forme au point d'inoculation. Il ne présente pas par la suite de tendance à se développer et son volume reste stationnaire.

Le cobaye ne maigrit pas et son état général paraît peu touché.

Cependant à l'autopsie de l'animal sacrifié un mois après l'inoculation, on trouve de petites collections blanches au niveau du foie et de la rate.

Dans le pus de l'abcès : formes bacillaires assez nombreuses.

Dans les frottis des lésions du foie et de la rate, pus riche en macrophages et assez semblable au pus du malade. Après coloration au biésoinate : formes capsulées intra et extra-cellulaires, très nombreux macrophages bourrés de formes bacillaires prenant intensément l'éosine.

L'inoculation à la souris n'a pas été pratiquée.

7° Autres examens de laboratoire.

En dehors des recherches sur l'agent de l'affection en cause, nous avons pratiqué :

Hémoculture tous genres. Négative.

Numération de globules rouges. Moyenne . 4 000.000

Numération de globules blancs. Moyenne . 5.000 à 9.000

Formule leucocytaire (21-12-34).

Polynucléaires neutrophiles 76

Polynucléaires éosinophiles 2

Lymphocytes et moyens mono 18

Myélocytes neutrophiles 2

Métamyélocytes. 2

100

Un auto-vaccin a été fait avec le germe isolé.

8° *Discussions et conclusions des examens de laboratoire.*

1° Après avoir éliminé :

Tréponème de la syphilis ;
Bacille du chancre mou ;
Lymphogranulomatose bénigne ;
Leishmaniose ;
Mycoses ;

nous avons isolé du pus de l'ulcération inguinale un germe appartenant indubitablement à la famille du pneumo-bacille de FRIEDLANDER et du bacille du rhino-sclérome. Cette famille englobe un assez grand nombre de variétés, de morphologie identique, réunies par des propriétés communes, mais différant aussi par des réactions variables d'une espèce à l'autre et même d'une souche à l'autre de la même variété.

2° Étant donné l'affection en cause, l'étude que nous venons de faire, nous pensons nous trouver en présence de la variété de cette famille décrite par ARAGAO, VIANNA et SOUZA ARANJO, retrouvée par FLU, RABELLO, MARTINI et identifiée par ces auteurs, sous le nom de *Calymato bacterium granulomatis*, comme l'agent spécifique du *granulome tropical*.

La souche que nous avons isolée répond à la description d'ensemble qu'en ont faite les auteurs :

par sa morphologie dans le pus ;
son affinité pour les colorants dérivés de la méthode de ROMANOWSKI ;
ses caractères généraux de culture.

Par ses propriétés bio-chimiques — dégagement de gaz en milieux sucrés —, son action sur le lactose, son action réductrice sur le tube B glucosé, il présente les caractères du pneumo-bacille type, d'après BESSON.

Par son manque d'action sur la dulcité, son action faible sur la glycérine, il se rapproche des caractères distinctifs du *b. mucosus capsulatus* donnés par BESSON.

Comme l'un et l'autre germe, il ne liquéfie ni la gélatine, ni le sérum.

A l'inverse d'eux, il noircit légèrement la gélose au plomb et pousse mal en première culture sur les milieux usuels.

Cette souche ne paraît différer que par quelques caractères secondaires de la description donnée par les auteurs américains.

3° Nous pensons apporter la preuve du rôle pathogène du *Calymato bacterium granulomatis*,

par le caractère positif de la réaction de fixation du complément (sérum du malade et *Calymato bacterium* isolé du pus).

*
* *

III. — ÉVOLUTION CLINIQUE. TRAITEMENT

Depuis novembre 1934, la conduite du traitement a bénéficié de l'expérience des médications antérieures. C'est ainsi que, devant l'échec du Dmelcos et du novarsénobenzol intraveineux, les traitements spécifiques ont été délibérément abandonnés. D'autre part, l'emploi des topiques a été suspendu comme pouvant agir sur le développement même des lésions hyperplasiques inguinales.

Pendant quelques jours, le malade a été pansé à l'eau bouillie, non seulement dans le but de mettre les lésions au repos, mais de permettre au laboratoire d'effectuer correctement ses prélèvements.

La préférence a été donnée ensuite aux agents physiques. Un traitement par les rayons ultra-violets a été institué le 19 novembre et poursuivi pendant dix jours ; son effet paraît avoir consisté dans un simple arrêt de l'évolution des lésions. Le chauffage à l'air chaud et au thermo, auquel nous avons eu recours ensuite, a paru agir favorablement sur les lésions balano-préputiales. Un essai de traitement ioduré (*per os* et en pansements au Lugol) a été tenté sans résultat appréciable. Un auto-vaccin préparé avec le germe isolé et en cours d'identification, a été utilisé du 24 décembre 1934 au 11 janvier 1935.

A la même époque on commence des cautérisations au crayon de nitrate d'argent sur l'ulcère inguinal. Ces cautérisations mettant à plat les bourgeons charnus, ont amorcé la régression des lésions.

Fin janvier, le diagnostic bactériologique de granulome inguinal étant fixé, le traitement stibié est institué. Nous avons utilisé l'*Panthiomaline*, aux doses suivantes :

28 janvier, 1/2 cm³ ; 1^{er} janvier, 1 cm³ ; cette dose est renouvelée les 4, 7, 11, 14, 18, 22, 25 et 28 février. En dépit d'une petite atteinte de grippe à forme rhino-pharyngée, ayant duré trois jours, du 20 au 23 février, le traitement a été poursuivi sans interruption et la cicatrisation totale a été obtenue le 20 mars.

A noter que les lésions de la verge ont rétrocedé parallèlement aux lésions inguinales ; leur cicatrisation a été obtenue en même temps.

Pendant toute la durée du traitement, l'état général du malade avait été soutenu par une médication tonique (vin de quinquina, arrhéнал).

Le malade a été mis *ereat* le 24 mars 1935, guéri. La durée de la maladie avait été de plus de neuf mois.

*
* *

IV. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES

En résumé, nous avons eu affaire à une affection tropicale, à début vénérien, caractérisée cliniquement par des lésions érosives du sillon balano-préputial et un vaste ulcère inguinal à évolution torpide.

La syphilis et le chancre à B. de DUCREY éliminés cliniquement et bactériologiquement, la nature exacte des lésions a été précisée par les recherches du laboratoire, qui ont décelé comme agent pathogène un germe de la famille du Pneumobacille de FRIEDLANDER, très voisin de celui qui a été décrit par ARAGAO et SOUZA ARANJO et les auteurs sud-américains, sous le nom de *Galymato bacterium granulomatis*.

Son rôle spécifique a été démontré dans notre cas par le caractère positif de la réaction de fixation du complément.

Il paraît donc s'agir d'un granulome tropical, à forme ulcéro-hypertrophique.

Après une évolution traînante, sans altération grave de l'état général du malade, la guérison, amorcée efficacement par les cautérisations au nitrate d'argent, a été parachevée par le traitement antimonie.

Cette observation paraît confirmer les travaux antérieurs des auteurs américains, tant en ce qui concerne la spécificité de l'agent pathogène que l'efficacité du traitement par les sels d'antimoine.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 9 AVRIL 1935

PRÉSIDENCE DE M. FONTOYNONT, PRÉSIDENT

M. le Médecin Général HECKENROTH, Président d'Honneur, assiste à la séance.

Communications

Sur un cas de méningite à bacille de PFEIFFER,

Par M. BOURDIN.

L'enfant que j'ai pu observer pendant trois jours à l'hôpital était une petite fille malgache de 5 ans.

Cette enfant qui jusqu'alors jouait normalement avec sa jeune sœur devint subitement triste et vint se plaindre de violents maux de tête dans la soirée du 29 mars.

En dehors de ce début brusque dans cette histoire, deux faits méritent seulement d'être retenus :

Le premier est une visite faite au Dispensaire d'Ambohimandra le samedi 30 mars où elle reçoit l'inévitable piqûre de quinine. Le second, l'installation progressive des signes parfaitement observés par la mère. Les vomissements, la céphalalgie, la fièvre sont pour elle autant de signes inquiétants qui lui feront amener sa fille à la consultation du Dispensaire de la Croix Rouge, d'où elle sera dirigée vers l'hôpital des Enfants, avec ce diagnostic assez vague de « paludisme avec méningisme ».

ANTÉCÉDENTS. — Sa fiche du Dispensaire où elle venait depuis l'âge de 4 mois permet de relever deux accès de paludisme en 1930. Une bronchite aiguë qui dure 15 jours en août 1931. Et enfin, le 2 mars 1935, sa dernière consultation.

Rien de particulier chez les collatéraux et les ascendants.

EXAMEN. — L'examen nous montre une enfant amaigrie, couchée dans le décubitus dorsal, légèrement archoutée en ébauche d'opisthotonos. Polypnéique, elle laisse s'échapper des cris plaintifs et lointains, toujours les mêmes, toujours aussi monotones. Réveillée quelques instants par l'examen, elle retombe rapidement dans une même torpeur. Les paupières sont mi-closes ; ses yeux plafonnent.

La température est à 39°8. Le pouls suit à 140.

SYSTÈME NERVEUX. — La main portée derrière la nuque permet d'apprécier une raideur extrême, raideur soudant en un même bloc toutes les vertèbres. On put noter en plus un signe de KERNIG, une hyper-réflexivité très grande. Pas de strabisme, seulement une légère inégalité des pupilles.

TUBE DIGESTIF. — A ceci s'ajoutait une symptomatologie digestive complexe. La langue était sale, sèche ; le ventre météorisé ; le foie et la rate augmentés de volume ; et enfin les selles émises étaient marc de café, mélena signant une hémorragie lointaine, haute dans le tractus digestif.

APPAREIL CARDIO-PULMONAIRE. — Tout ceci s'accompagnait de faiblesse et de rapidité dans les pulsations cardiaques, d'une respiration accélérée, sans signes congestifs.

Les urines étaient rares et chargées, sans albumine.

La peau sèche squameuse laissait deviner de ci de là quelques rares taches ecchymotiques.

Rien dans le *rhino-pharynx*, même pas une rougeur diffuse.

En somme, une triade symptomatique particulière aux affections des méninges, avec en plus du mélena et des taches purpuriques au niveau de la peau.

Une ponction lombaire alors pratiquée laissa sourdre un liquide louche, légèrement hypertendu, envoyé à l'Institut Pasteur pour identification du microbe pathogène.

DIAGNOSTIC. — En attendant, après avoir éliminé la méningite tuberculeuse à cause de l'aspect du liquide lui-même, le diagnostic de méningite cérébro-spinale a paru probable à cause de l'intensité des symptômes spinaux, de l'invasion brusque, de la température élevée, de l'absence des stigmates pulmonaires. Méningite cérébro-spinale accompagnée de purpura secondaire infectieux.

C'est ainsi qu'une thérapeutique spécifique à l'aide du sérum anti-méningococcique et une thérapeutique hémostatique furent établies d'emblée.

Le surlendemain mercredi 3 avril, aucune amélioration notable, la température est à 40°3, le pouls rapide est plus filant. Seules les hémorragies intestinales ont disparu.

Un message envoyé de l'Institut Pasteur (Dr Robic) annonçait alors que le germe en cause avait tous les caractères morphologiques du bacille de FIEDLER, et pour éviter un doute qui pouvait naître d'un seul examen par le fait même de l'extrême rareté de ce germe au niveau des méninges, une autre ponction fut faite. Le liquide qui s'échappa était plus hypertendu que la veille, toujours aussi louche ; il fut envoyé à nouveau à l'Institut Pasteur. On le remplaça par 10 cm³ de sérum anti-méningococcique. Une quantité double de ce sérum ayant été injectée dans le muscle et dans les veines, un doute planant encore sur la nature du mal.

Le jeudi 4, même état; température à 39°, torpeur plus prononcée que la veille.

L'examen pratiqué à nouveau à l'Institut Pasteur, comme le prouve le bulletin d'analyse n° 389-A, montre le même germe.

Il s'agissait donc de méningite à bacille de PFEIFFER, méningite accompagnée de purpura comme il est remarquable d'en voir dans les maladies infectieuses graves. Le sérum anti-méningococcique fut alors remplacé par une injection intraveineuse de 5 cm³ d'électrargol.

EVOLUTION. — L'excitation méningée quelques instants soulagée par la ponction reprit le soir de plus belle; les pulsations cardiaques devinrent instables et l'enfant s'éteignit dans la nuit du 4 au 5 sans être rentrée dans le coma.

CONCLUSIONS

En somme, une symptomatologie de cet ordre ne cesse d'être banale. Cette méningite ne se différencie cliniquement d'aucune affection méningée aiguë, elle ne peut être identifiée que par l'étude bactériologique. Des cas de ce genre sont donc assez rares. Depuis cinq ans, à l'hôpital indigène, ont été notées 87 méningites à pneumocoques, 1 méningite cérébro-spinale.

A l'hôpital des Enfants, depuis 1930, 13 méningites tuberculeuses, 21 méningites à pneumocoques, 1 méningite cérébro-spinale. En somme, pas de méningite à PFEIFFER. Seul, un cas plein d'intérêt a été signalé en juin 1925 par JOUSSET et GIRARD ici-même. Il s'agissait d'un grand enfant de 14 ans, présentant une atteinte méningée ayant les caractères cliniques d'une méningite cérébro-spinale que seul l'examen bactériologique permit d'éliminer au profit du bacille de PFEIFFER. Un abcès de fixation et 10 inoculations d'un auto-vaccin en vinrent à bout, l'enfant sortit guéri. Cette observation qui était la première du genre est aussi singulière par son issue. Une méningite à bacille de PFEIFFER qui guérit est chose rare. NOBÉCOURT signale une mortalité de 97 o/o des cas, RIVRES de 92 o/o. De plus, ces observations, ici relevées, ont une particularité clinique, c'est qu'elles s'adressent à de grands enfants, alors que la majorité des cas observés en France atteint dans l'ensemble de très jeunes sujets, et 80 o/o des cas observés concernent des enfants de moins de 2 ans.

On se demande, pour terminer, s'il n'est pas possible d'établir une relation entre ce dernier cas, bien qu'il ait été primitif, et la dernière épidémie de grippe, si cette notion reste douteuse, elle n'est certainement pas à rejeter d'emblée.

Tananarive, Hôpital des Enfants.

Au sujet de l'incubation de la peste bubonique,

Par M. CALBAIRAC et SEYBERLICH.

Les Conventions sanitaires internationales s'inspirent d'une durée maximum de six jours d'incubation de la peste bubonique.

Des auteurs, comme P. L. SIMOND, LE DANTEC, JOLTRAIN, donnent 36 heures à cinq jours. D'autres auteurs pensent cependant que cette durée d'incubation peut aller jusqu'à neuf jours.

L'un de nous avait déjà eu l'occasion d'observer dans la Circonscription Médicale d'Ambositra, en 1928, un cas dont l'incubation avait été de 10 jours et avait spontanément, dans la Circonscription, porté à 12 jours le délai d'isolement des contacts.

Les trois observations que nous apportons, venant à l'appui de la réglementation locale, sont une contribution à l'étude de la durée d'incubation de la peste bubonique.

OBSERVATION I. — RASOA... présente le 24 au soir, au 9^e jour de l'isolement au lazaret, une température de 40° et en état extrêmement grave. Pas de bubon, un peu d'agitation et de délire. L'examen clinique de cette malade est négatif; la température le soir est à 39°; le lendemain à 8 heures du matin, elle est encore à 39°3; à 9 h. 35 la malade décède.

Les frottis d'organes sont négatifs. Nous pratiquons une ponction d'organes en eau physiologique qui est adressée à l'Institut Pasteur le 25 janvier : inoculation au cobaye par peau rasée; celui-ci meurt le 31 avec des lésions de peste typique.

OBSERVATION II. — RAS... tombe malade le 24 janvier 1935 au 7^e jour de l'isolement et avec une température de 39°, présente un bubon crural droit. Les frottis de bubon présentent de rares bacilles de YERSIN.

Nous pratiquons une hémoculture qui s'est avérée à l'étude négative, une ponction, en eau salée, du bubon, qui est également négative à l'inoculation.

Cependant la température oscille autour de 37°, l'état général est bon, le bubon a tendance à la suppuration; le 8 nous pratiquons une ponction et un ensemencement, sur gélose inclinée, du pus de la ponction. La culture est inoculée à un cobaye et une souris le 4 février 1935. La souris meurt le 7 février, le cobaye le 9, avec des lésions de peste classiques.

Ajoutons que cette malade sortait du lazaret en parfait état de santé le 26 février 1935.

OBSERVATION III. — RAK..., 20 ans, contact d'un pesteux septicémique entre au lazaret le 4 mars 1935, au cours de la visite de dépistage des sortants du lazaret, et dix jours après, est trouvé porteur, par le docteur BRAULT, d'un bubon axillaire droit; les frottis sont farcis de YERSIN; l'ensemencement du produit de ponction du bubon sur gélose inclinée donne une culture de peste. Le malade meurt le 17.

Ces observations nous ont paru intéressantes à rapporter, par les conditions rigoureuses dans lesquelles elles ont été recueillies, la température de nos isolés étant prise effectivement trois fois par jour, tout incident clinique étant immédiatement signalé.

Service Municipal d'Hygiène de Tananarive.

SÉANCE DU 7 MAI 1935.

PRÉSIDENTE DE M. FONTOYNONT, PRÉSIDENT

Présentations

M. DUMAS relate une observation très rare d'appendicite aiguë dans laquelle l'appendice était inclus dans le sac d'une hernie épigastriques.

MM. BUCK, LAMBERTON, RANDRIAMBELONA ont observé une localisation hépatique du *cysticercus bovis* chez un veau et trois localisations de *cysticercus cellulosæ* sur des foies de porc.

Communication

Action d'une solution colloïdale de fer et de manganèse dans la splénomégalie palustre,

Par H. MONIER.

Le Diéménal, qui est une solution colloïdale de fer et de manganèse, occupe dans l'arsenal thérapeutique antipalustre de certains médecins une place injustifiée. Si, dans le paludisme aigu, l'action des médicaments, comme la quinine, l'arsenic, les dérivés uréiques et l'atébérine, ne peut être mise en parallèle avec celle d'un produit dont la composition chimique est une raison suffisante à son manque d'efficacité, dans le paludisme chronique, où les traitements divers sont souvent insuffisants, il était logique d'essayer ce produit. Pourtant, ni l'action du fer dans une infection parasitaire, où l'anémie n'a rien à voir avec un trouble du métabolisme de cet élément ni celle du manganèse dont l'élimination est extrêmement lente et qui ne peut donc agir qu'en catalyseur, ou en stimulant du mécanisme de défense ne semblant pouvoir intervenir efficacement dans le processus de multiplication ralentie et discrète qui constitue, selon toute probabilité, l'infection latente du paludisme. L'état colloïdal de la suspension est-il un élément suffisant pour entraîner une action véritable? Cela n'est pas impossible, mais seulement dans certains cas, probablement assez rares, où le choc peut donner lieu à une modification humorale favorable.

Nous avons choisi pour champ d'étude, celui qui caractérise l'infection paludéenne chronique dès qu'elle prend dans l'économie une certaine importance : la splénomégalie.

Dans le service antipaludique, il nous a été facile de trier 50 malades porteurs de rates atteignant ou dépassant la ligne ombilicale; tous étaient des paludéens microscopiquement reconnus, mais qui ne présentaient plus d'hématozoaires dans le sang, au moment où ils ont été mis en traitement par le Diéménal.

Sur ces 50 malades, nous en avons observé 16 qui ont reçu 10 injections à jour passé de 10 cm³ de Diéménal; certains sont restés en observation pendant plusieurs mois; 14 de ces malades n'ont pas vu leur splénomégalie se réduire de 1 cm.; deux seulement ont enregistré des diminutions à peine sensibles, notables

par scrupule des statistiques. Deux malades ont reçu, sur le même rythme, 15 injections de 10 cm³ de Diéménal : un résultat absolument nul, l'autre insignifiant. Neuf paludéens ont enfin reçu 20 injections de Diéménal, en deux séries de 10 injections séparées par 10 jours de repos ; ces malades observés pendant 3 mois ont conservé leurs splénomégalias qui ont paru indifférentes au traitement prescrit ; nos feuilles d'observation notent dans 3 cas une réduction à peine sensible, mais vraiment sans aucun intérêt pratique.

Notons même qu'au cours du traitement par le Diéménal, nous avons vu, chez deux de nos malades, reparaitre le *plasmodium vivax* accompagné d'accès fébriles et que nous avons dû interrompre la thérapeutique expérimentale pour donner les médicaments habituels.

En conclusion, malgré une posologie importante, le Diéménal s'est montré dans le Service Antipaludique de Tananarive sans aucune action manifeste sur les splénomégalias d'origine paludéenne.

Liste des échanges

- American Journal of Tropical Medicine.*
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiene.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage
(Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie
des Sciences (Russie).
Malariologia.
Medical Journal of the Siamese red cross.
Medicina de Los Paises Calidos.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.

*Pediatrics.**The Philippine Journal of Science.**Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.**Revista del Instituto Bacteriologico* (Buenos-Aires).*Revista de Veterinaria e Zootechnia* (Rio de Janeiro).*Revista Zootechnica* (Buenos-Aires).*Review of Applied Entomology.**Rivista di Malariaologia.**Sociedad Rural Argentina* (Buenos-Aires).*Société Internationale de Microbiologie* (Milan).*Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.**Tropical Diseases Bulletin.*

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL — IMPRIMERIE BARNÉOUD.